

Medizinische Klinik und Poliklinik IV  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

# **Verlaufsbeurteilung der Intima-Media-Dicke bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus**

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

vorgelegt von

Tobias Engler  
aus Freiburg im Breisgau  
2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Martin Reincke
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Helmut Schiffli Prof. Dr. med. Michael Vogeser
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	14.12.2017



# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>VII</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>VIII</b>
<b>Curriculum vitae</b>	<b>X</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Bedeutung des primären Hyperaldosteronismus	1
1.2 Pathomechanismus und Klinik	2
1.3 Was leistet die Messung der Intima-Media-Dicke und der Plaques?	5
1.4 Was leistet die Messung der Intima-Media-Dicke nicht?	7
1.5 Was ist Albuminurie beziehungsweise Mikroalbuminurie?	7
1.6 Was sind die Folgen des Hyperaldosteronismus?	8
1.7 Screening und diagnostischer Algorithmus	8
1.8 Therapie	9
1.8.1 Therapie des bilateralen idiopathischen Hyperaldosteronismus	9
1.8.2 Therapie des Aldosteron produzierenden Adenoms	10
1.9 Zielsetzung	11
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>12</b>
2.1 Studienaufbau	12
2.1.1 Einschlusskriterien	12
2.1.2 Ausschlusskriterien	12
2.1.3 Ausgeschlossene Daten	12
2.1.4 Datenerfassung	13
2.1.5 Statistische Auswertung	13
2.2 Messung der Intima-Media-Dicke	14
2.2.1 Validität der Intima-Media-Dicke Messung mittels Ultraschall	14
2.2.2 Geräte und Vorbereitung der Messung	14
2.2.3 Optimale Einstellung für die Messung der Intima-Media-Dicke	15
2.2.4 Messung	16
2.2.5 Fehlermöglichkeiten und Qualitätskontrolle	16
2.2.6 Gegenüberstellung der Messmöglichkeiten	16
2.2.7 Befundinterpretation	17
2.3 Messung des Albumins im Spontanurin	17

2.3.1	Probengewinnung und Bewertung	17
2.4	Messung von Aldosteron und Durchführung des Kochsalzbelastungstests	17
2.4.1	Probengewinnung	17
2.4.2	Messung des Aldosteronspiegels	18
2.4.3	Kochsalzbelastungstest	18
2.5	Nebennierenvenenkatheter	19
2.5.1	Vorbereitung und Kontraindikationen	19
2.5.2	Durchführung	19
2.5.3	Interpretation	20
2.6	Dokumentation und Ergebnissicherung	20
2.6.1	Familienanamnese	20
2.6.2	Arterielle Hypertonie	20
2.6.3	Hypercholesterin- und Hypertriglyceridämie	20
2.6.4	Diabetes mellitus	21
2.6.5	Zerebro- und kardiovaskuläre Vor- und Folgeerkrankungen	21
2.6.6	Medikation	21
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>22</b>
3.1	Epidemiologie	22
3.1.1	Grundlegende Informationen über die Kohorte	22
3.1.2	Verteilung der Kohorte auf die Subtypen Aldosteron produzierendes Adenom und bilaterale idiopathische Nebennierenhyperplasie.	23
3.1.3	Wichtige Unterschiede der Subtypen in Hinblick auf kardio- und zerebrovaskuläre Risikofaktoren	24
3.2	Deskriptive Statistik und statistische Analyse	24
3.2.1	Prüfung der Normalverteilung	24
3.2.2	Übersicht über die wichtigsten Messparameter	25
3.2.3	Stadieneinteilung des Blutdrucks vor und nach Therapieeinleitung	25
3.2.4	Auswertung der Intima-Media-Dicke im Detail	28
3.2.5	Auswertung des Aldosteron im Detail	37
3.2.6	Auswertung des Albumins im Urin im Detail	38
3.3	Korrelations- und Regressionsanalyse	46
3.3.1	Paarung	46
3.3.2	Analyse der Intima-Media-Dicke	48
3.3.3	Analyse der Albuminurie	48
3.3.4	Analyse der arteriellen Hypertonie	50
3.3.5	Multiple Regressionsanalyse	50
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>52</b>
4.1	Diskussion der erhobenen Daten und der statistischen Auswertung	52

4.1.1 Epidemiologie und Patientenkollektiv	52
4.1.2 Hauptergebnisse	52
4.1.3 Relevanz der Intima-Media Dicke für kardiovaskuläre Erkrankungen	53
4.1.4 Studienlage zur Intima-Media-Dicke bei Hyperaldosteronismus	54
4.1.5 Übereinstimmungen und Gegensätze	55
4.1.6 Erfolge bei der Einstellung des arteriellen Hypertonus	58
4.1.7 Albumin als Surrogatmarker	58
4.1.8 Einschränkungen der Aldosteron-Konzentration als Surrogatmarker	61
4.2 Kritische Anmerkungen zur eigenen Studie	61
4.3 Ausblick	62
<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>64</b>
<b>Quellen</b>	<b>65</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	Arteria carotis communis
ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
ACI	Arteria carotis interna
ACTH	Adrenocortikotropes Hormon
APA	Aldosteron produzierendes Adenom
ARQ	Aldosteron Renin Quotient
ARR	Aldosteron Renin Ratio
ATP	Adenosintriphosphat
BAH	Bilaterale adrenale Hyperplasie
CS	<i>Completed stroke</i> oder kompletter Schlaganfall
CYP11B1	Steroidales 11-Beta-Hydroxylase-Gen
CYP18B2	Steroidales 18-Hydroxylase-Gen; Aldosteron-Synthase-Gen
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ENaC	<i>Epithelial Natrium channel</i>
GFR	Glomeruläre-Filtrations-Rate
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
IGT	<i>Impaired glucose tolerance</i>
IHA	Idiopathischer Hyperaldosteronismus
IMT	<i>Intima-Media Thickness</i> oder Intima-Media-Dicke
KCNJ5	<i>Potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 5</i>
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
MR-Rezeptoren	Mineralokortikoidrezeptor, Aldosteron-Rezeptor
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
NGSP	<i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>
oGTT	Oraler Glukose Toleranz Test
PAC	Plasma Aldosteron Konzentration
PRIND	Prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
PTH-1-Rezeptor	<i>Parathyroid hormone-related peptide receptor</i>
PW	<i>Pulsed wave</i>
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROMK	<i>Renal Outer Medullary Potassium channel</i>
Sig.	Signifikanz
TIA	Transitorische ischämische Attacke
V1	Visite 1
V2	Visite 2

## Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Intima-Media-Dicke und deren Verlauf über den Zeitraum eines Jahres unter spezifischer Therapie bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus in den Untergruppen des Aldosteron produzierenden Adenoms sowie der bilateralen adrenalen Hyperplasie verglichen. Untersucht wurden verschiedene Einflussfaktoren und deren Auswirkung auf die Intima-Media-Dicke. Darüber hinaus wurde die Mikroalbuminurie in Hinblick auf die Eignung als Surrogatmarker für den Therapieerfolg evaluiert.

Die Kohorte bestand aus 60 Patienten mit gesichertem primärem Hyperaldosteronismus, welche sich über den Zeitraum von Oktober 2008 bis Februar 2013 im Rahmen des Conn-Registers in München vorstellten.

Es konnte gezeigt werden, dass bezüglich der Hypertonie in beiden Untergruppen durch die spezifische Therapie innerhalb eines Jahres, in der Mehrzahl der Fälle, eine Normalisierung des Blutdrucks erreicht werden konnte. Bei der Untergruppe des Aldosteron produzierenden Adenoms konnte häufig auch eine biochemische Komplettremission erzielt werden.

Nichtsdestotrotz nahm die Intima-Media-Dicke in der Gesamtkohorte im gleichen Zeitraum zu. Die Subtypen waren in Hinblick auf die kardiovaskulären Risikofaktoren homogen. Der Ausgangswert der Intima-Media-Dicke lag bei den Patienten mit einem Aldosteron produzierendem Adenom nicht signifikant höher. Jedoch konnte für die Untergruppen kein signifikanter Unterschied in der Zunahme der Intima-Media-Dicke, der Optimierung des Blutdrucks oder der Verringerung der Mikroalbuminurie aufgezeigt werden. Die Intima-Media-Dicke zeigte sich sehr abhängig von unbeeinflussbaren Faktoren wie Alter und auch Geschlecht.

Die Mikroalbuminurie hingegen zeigte in beiden Kohorten im Vergleich zur Intima-Media-Dicke den Therapieerfolg hinsichtlich der Blutdruckeinstellung durch eine Normalisierung der Messwerte an. Auch präsentierte sie sich nicht

so abhängig von Alter, Geschlecht sowie den üblichen kardiovaskulären Risikofaktoren.

Aus diesem Grund könnte die Mikroalbuminurie als Surrogatmarker für das Therapieansprechen herangezogen werden. Eine Aussage über das kardiovaskuläre Langzeitergebnis erlaubt sie jedoch nicht.



# 1 Einleitung

## 1.1 Bedeutung des primären Hyperaldosteronismus

Im Jahre 1955 beschrieb Jerome W. Conn (1907 bis 1994), ein amerikanischer Endokrinologe, das klinische Bild einer 34-jährigen Patientin mit mehrjähriger hochgradiger Hypertonie mit Werten bis zu 190 mmHg systolisch, Lähmungserscheinungen und Schwäche der Beine, sowie Muskelkrämpfen. Die Diagnostik dauerte damals über sieben Monate. Im Labor fand er eine ausgeprägte Hypokaliämie und metabolische Alkalose sowie einen Mineralokortikoid Überschuss im Urin (1). Das Hormon Aldosteron wurde 1950 durch Simpson und Tait entdeckt (2). Ursächlich für die Trias aus Hypertonie, Hypokaliämie und metabolischer Alkalose bei der beschriebenen Patientin war damals ein Aldosteron produzierendes Adenom der Nebenniere und diese Trias beschreibt heute den klassischen (hypokaliämischen) primären Hyperaldosteronismus – nach dem Erstbeschreiber auch Conn-Syndrom genannt (3, 4). Die Symptome der Patientin waren nach einer Adrenalectomie komplett reversibel und veranlassten Jerome W. Conn zu der Empfehlung bei Hypertonie-Patienten einen primären Hyperaldosteronismus auszuschließen (5). Die Prävalenz der Erkrankung wurde jedoch lange unterschätzt. Indes weiß man heute, dass die klassische Form des primären Hyperaldosteronismus bei 0,5 % bis 2 % aller Hypertonie-Patienten vorkommt. Der Anteil der an einem normokaliämischen Conn-Syndrom Erkrankten ist mit 5 % bis 12 % aller Patienten mit Hypertonie sogar noch bedeutender (6-11). Der primäre Hyperaldosteronismus macht somit den größten Anteil der sekundären Hypertonien aus (12) und betrifft damit ca. 1,2 Millionen Menschen in Deutschland (13).

Die arterielle Hypertonie und ihre Folgeerkrankungen zählen zu den größten Mortalitäts- und Morbiditätsfaktoren in der westlichen Welt und sie verursachen einen beträchtlichen sozioökonomischen Schaden. Dabei sind die sekundären Ursachen, wie der primäre Hyperaldosteronismus, in der Regel innerhalb von wenigen Tagen diagnostizierbar und gut therapierbar. In Anbetracht dieser

Tatsachen erklärt sich das wachsende Interesse der Forschung an dieser Erkrankung. Dennoch müssen viele Patienten mehr als zehn Jahre auf die richtige Diagnose warten (14). Die höhere Prävalenz kardio-, zerebrovaskulärer und renaler Folgeerkrankungen gegenüber vergleichbaren Patienten mit primärer Hypertonie unterstreicht die Bedeutung dieser Erkrankung und hebt den Stellenwert einer interdisziplinären Zusammenarbeit hervor (15).

## 1.2 Pathomechanismus und Klinik

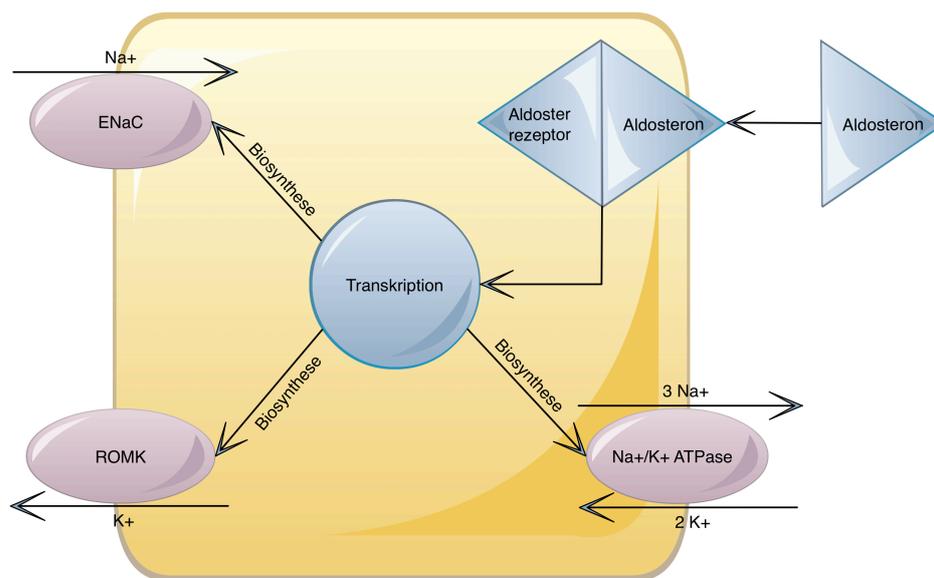
Der primäre Hyperaldosteronismus, um den es im Folgenden gehen soll, grenzt sich von den sekundären Formen durch seine adrenale Ursache ab. Im Einzelnen liegt der gesteigerten autonomen Aldosteron-Produktion zu etwa einem Drittel eine meist beidseitige Hyperplasie der Nebennieren zugrunde. Man spricht dann von einer bilateralen adrenalen Hyperplasie (BAH) oder dem idiopathischen Hyperaldosteronismus (IHA). Hier zeichnet sich die Zona glomerulosa der Nebennierenrinde durch eine diffuse oder fokale Zell-Hyperplasie aus, die häufig von der Peripherie zum Zentrum zunimmt (16). Die bilaterale Hyperplasie geht oft mit einer Normokaliämie einher.

Die Mehrzahl der Patienten, etwa zwei Drittel, entwickelt einen Aldosteron produzierenden Tumor – meist ein Adenom, also das klassische Conn-Syndrom oder auch Aldosteron produzierendes Adenom (APA). Die Adenome messen selten über zwei Zentimeter im Durchmesser und zeichnen sich durch lipidreiche Zellen aus, die denen der Zona fasciculata ähneln (16). Der intrazelluläre Lipidgehalt ist ein zuverlässiger Marker bei der radiologischen Abgrenzung eines Karzinoms (17-19), welches in weniger als 1 % der Fälle auftritt. Das APA tritt gehäuft bei Frauen auf und geht nicht selten mit einer Hypokaliämie einher. Zwischen 60 % bis 90 % des hypokaliämischen primären Hyperaldosteronismus sind durch Adenome bedingt.

Darüber hinaus gibt es noch drei weitere Formen des familiären Hyperaldosteronismus, die meist schon im Kindes- oder frühen Erwachsenenalter diagnostiziert werden. Der Typ I (unter 0,5 %) ist durch Glukokortikoide supprimierbar (*Glucocorticoid remediable hyperaldosteronism*).



Die physiologische Bedeutung von Aldosteron, welches eine Halbwertszeit von etwa 30 Minuten hat, bezieht sich auf die Regulation des Blutdrucks. Es hält den Wasser- und Elektrolyt-Haushalt im Gleichgewicht. Diese Aufgabe erfüllt es hauptsächlich durch die Verhinderung der Phosphorylierung von luminalen Natriumkanälen (ENaC), Kaliumkanälen (ROMK) und der Natrium-Kalium-ATPase (basolateral), sowie durch den vermehrten Einbau dieser in die distalen Hauptzellen des Nephrons (distaler Tubulus der Niere). Die Öffnung dieser Kanäle führt zu einer Natrium-Resorption. Sekundär wird dadurch Wasser retiniert und Kalium- sowie Wasserstoff-Ionen ausgeschieden. Hierdurch kommt es zu einem Anstieg des intravasalen Volumens und einem Blutdruckanstieg. Renin wird im Gegenzug herunterreguliert (20).



**Abbildung 2:** Darstellung der luminalen ENaC und ROMK Kanälen und der basolateralen Na/K-ATPase.

Eine pathologisch erhöhte Ausschüttung von Aldosteron führt daher zu einer arteriellen Hypertonie. Wie bereits erwähnt, findet sich im Serum dann in etwa 10 % bis 30 % eine Hypokaliämie, welche zu Symptomen wie Parästhesien, Tremor und einer allgemeinen Kraftlosigkeit führen kann. Zudem lässt sich manchmal eine Alkalose beobachten. Beide Effekte sind durch die ehemals physiologischen Mechanismen erklärbar. Eine zu vermutende Hyponatriämie

tritt aufgrund des *mineralocorticoid-escape* Phänomen nur in den seltensten Fällen auf (20).

Weitere Pathomechanismen finden auf molekularer und biochemischer Ebene statt: So beeinflusst Aldosteron über die Regulation der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase indirekt die Synthese von Stickstoffmonoxid im Endothel. Infolgedessen kommt es zu vermehrtem oxidativem Stress und einer Endotheldysfunktion (16). Diese Endotheldysfunktion wird durch den pro-inflammatorischen Effekt des Aldosterons noch verstärkt (21). Ferner lässt sich histologisch eine Alteration der vaskulären Strukturen durch einen gesteigerten Anteil an Gesamt- Kollagen, Kollagen Typ III und eine Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur nachweisen, was zur Versteifung und Fibrose der Gefäße beiträgt (22-25). Schließlich findet man auch eine Verdickung der Intima-Media Schicht und das vermehrte Auftreten von Plaques (26, 27).

Überdies sind Aldosteron Rezeptoren auch im Myokard vorzufinden. Hier führt Aldosteron über eine inflammatorische Reaktion und direkte Wirkung am Rezeptor zu einer Fibrosierung, zu Hypertrophie und zum kardialen *Remodeling* (28, 29). Weitere wichtige Faktoren der Pathologie des Hyperaldosteronismus sind Gegenstand der Forschung und in aktueller Literatur beschrieben (20, 30-32).

Renal kommt es durch einen erhöhten Aldosteron-Spiegel, abgesehen von dem schädlichen Effekt der arteriellen Hypertonie, zu einer inflammatorischen Reaktion, welche sich durch eine Fibrose, mesangiale Proliferation und eine Schädigung der Podozyten äußert (33, 34). Laborchemisch zeigt sich dieser Defekt in einer Albuminurie und Beta-2-Mikroglobulin Ausscheidung (35-38).

### **1.3 Was leistet die Messung der Intima-Media-Dicke und der Plaques?**

Die Intima-Media-Dicke – *Intima-Media Thickness* (IMT) – wird seit den 1980er Jahren anhand unterschiedlicher Methoden ermittelt und herangezogen, um Atherosklerose zu beschreiben und zu quantifizieren. In klinischen Studien findet sie häufig als vaskulärer Endpunkt oder Surrogatmarker für die

Auswirkung einer Therapie oder Intervention Verwendung. Auch im Rahmen des Conn-Registers dient sie der Beurteilung des Krankheits- beziehungsweise Therapieverlaufs.

Diverse Veröffentlichungen der letzten Jahre zeigen, dass die Lokalisation und der Schweregrad der Verdickung der Intima-Media-Schicht unterschiedlich zu bewerten sind. So kann eine Verdickung atherosklerotisch oder aber auch nicht atherosklerotisch bedingt sein (39). Letzteres ist bei Hyperplasie glatter Muskelzellen oder bei fibrozellulärer Hypertrophie der Fall (40). Allgemein gilt jedoch, dass eine Verdickung der IMT und das Auftreten von Plaques mit einem erhöhten kardio- und zerebrovaskulären Risiko assoziiert sind, insofern diese einen starken Prädiktor oder Marker für Ereignisse wie einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall darstellen (41-43).

Im Conn-Register erfolgt die Messung der IMT im Bereich der Arteriae carotides communes (ACC). Die Vorteile gegenüber einer Messung im Bereich der Arteria carotis interna (ACI) sind hier eine bessere Reproduzierbarkeit, vereinfachte Messung und größere Genauigkeit. Plaques sind definiert als Verdickungen der IMT über 1,5 Millimeter beziehungsweise über 50 % der umgebenden Dicke der Intima-Media-Schicht.

Die IMT der ACC ist ein Surrogatmarker für eine diffuse Arterienverdickung. Dabei stellt sie einen stärkeren Prädiktor für einen Schlaganfall als für einen Myokardinfarkt dar (43). Wie Polak et al. 2011 zeigten, kann die IMT der ACC jedoch nur unter Einschluss von Werten über 1,5 Millimeter, die schon als Plaque definiert sind, signifikant zu einer besseren kardiovaskulären Risikoabschätzung als durch den *Framingham Risk Score* beitragen (43). Bei der Messung der IMT der ACI gelingt die Risikoabschätzung hingegen signifikant.

Anhand der Dicke der Plaques hingegen lässt sich das kardiovaskuläre Risiko, also etwa einen Myokardinfarkt zu erleiden, besser als das zerebrovaskuläre Risiko vorhersagen (40).

Diese Aussagen lassen sich möglicherweise durch unterschiedliche Entstehungs- und Einflussfaktoren erläutern, wie auch Al-Shali et al. nahelegen. Sie haben gezeigt, dass die IMT hauptsächlich durch die arterielle Hypertonie und das Alter beeinflusst wird, hingegen für Plaques eher die klassischen Risikofaktoren der Atherosklerose gelten (44).

#### **1.4 Was leistet die Messung der Intima-Media-Dicke nicht?**

Die IMT der ACC gibt über die üblichen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Bluthochdruck, Nikotinkonsum, Cholesterin, Diabetes, das Verhältnis von *Low-density-lipoprotein* (LDL) zu *High-density-lipoprotein* (HDL) hinaus keinen zusätzlichen Aufschluss über die Ausprägung der kardiovaskulären Erkrankung.

#### **1.5 Was ist Albuminurie beziehungsweise Mikroalbuminurie?**

Der Begriff Proteinurie ist definiert als eine übermäßige Ausscheidung von Eiweißen über den Urin. Von Mikroalbuminurie wird gesprochen, wenn die Konzentration von Albumin unterhalb der Nachweisgrenze von gewöhnlichen Teststreifen liegt. Gründe für eine erhöhte renale Albuminausscheidung können eine gesteigerte glomeruläre Filtration oder eine verminderte tubuläre Rückresorption sein. Ferner kann es durch eine postrenale Sekretion wie z. B. durch eine Blutung in den ableitenden Harnwegen zu einer vermehrten Albuminausscheidung im Urin kommen. Eine Differenzierung ist allein durch die Messung der Albuminkonzentration im Urin nicht möglich (45).

Die Albuminurie gilt als früher Marker für eine Nierenschädigung und trägt an sich zur Progression der Nierenschädigung bei (46). Wie Bianchi et al. 2006 bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zeigten, korreliert der Rückgang der Albuminurie mit dem *Baseline* Aldosteron-Spiegel unter Therapie mit Spironolacton (47). Vor dem Hintergrund der Normalisierung der Albuminausscheidung liegt wie von Catena et al. vorgeschlagen, eine Einordnung in reversible Albuminurie, der womöglich eine Anpassung der Niere an die hypertensiven Bedingungen im Anfangsstadium zugrunde liegt, und eine

nicht reversible Albuminurie im Spätstadium, welche die Folge eines strukturellen Nierenschadens darstellt, nahe (48).

### **1.6 Was sind die Folgen des Hyperaldosteronismus?**

Die Auswirkungen des Hyperaldosteronismus sind in aktuellen Studien ausführlich untersucht. Wie Milliez et al. bereits 2005 darlegten, haben Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus im Vergleich zu Patienten mit primärer arterieller Hypertonie, die in Bezug auf Geschlecht, Alter und Blutdruck vergleichbar waren, ein vierfaches Risiko für einen zerebrovaskulären Insult, ein siebenfach erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt und sogar ein zwölfaches Risiko für Vorhofflimmern (15). Neben diesen sehr nachvollziehbaren Folgen des Hyperaldosteronismus sind jedoch auf den ersten Blick auch weniger offensichtliche Assoziationen, wie eine erhöhte Depressions- und Angstrate (49) beziehungsweise die bereits beschriebene erhöhte Prävalenz des metabolischen Syndroms, zu verzeichnen.

### **1.7 Screening und diagnostischer Algorithmus**

Indikation für ein Screening auf einen primären Hyperaldosteronismus stellen im Conn-Register eines oder mehrere der folgenden Kriterien dar:

- Hypokaliämische Hypertonie,
- Hypertonie-Grad II, entsprechend Blutdruckwerten von systolisch 160 bis 179 mmHg und diastolisch 100 bis 109 mmHg. Oder Hypertonie-Grad III von systolisch über 180 mmHg und diastolisch über 110 mmHg, da die Prävalenz bei höhergradiger Hypertonie zunimmt (50),
- Therapieresistente Hypertonie bei antihypertensiver Dreifachkombination,
- Hypertonie mit Inzidentalom im Bereich der Nebenniere in Computer- oder Magnetresonanztomographie,
- Positive Familienanamnese auf primären Hyperaldosteronismus oder früh aufgetretene arterielle Hypertonie, siehe nächster Unterpunkt,

- Hypertonie bei unter 40-Jährigen.

Das Screening erfolgt anhand zweifacher Messung des Aldosteron zu Renin Quotienten, auch *Ratio* genannt (ARQ oder ARR). Die Messung sollte morgens, im Sitzen und nach einer mindestens zehn-minütigen Ruhepause erfolgen. Außerdem sollten Medikamente mit Einfluss auf den ARQ, wie zum Beispiel Aldosteron-Antagonisten, vier Wochen und Schleifendiuretika zwei Wochen zuvor abgesetzt werden, um falsch positive oder falsch negative Ergebnisse zu vermeiden. Auch eine kochsalzarme Diät sollte mindestens eine Woche vorher beendet und eine bestehende Hypokaliämie ausgeglichen werden. Bei einem ARQ größer 12,1 bei Messung von Aldosteron in pg/ml und Renin in mU/l (Grenzwert des Endokrिनologischen Labors Bidlingmaier) wird ein Bestätigungstest durchgeführt. Bei diesem *Cut-off-Wert* ist von einer sehr guten diagnostischen Sensitivität und Spezifität auszugehen. In der Literatur sind Sensitivitäts- und Spezifitätswerte von jeweils nahezu 100 % angegeben (45).

Als Bestätigungstest wird der Kochsalzbelastungstest herangezogen. Aldosteron-Werte von über 50 ng/l nach Infusion von 2000 Milliliter physiologischer Kochsalzlösung innerhalb von vier Stunden sprechen für einen Hyperaldosteronismus.

Die Differenzierung der Subtypen wird mittels selektiver Nebennierenvenenkatheterisierung, dem Goldstandard, mit Erfolgsraten von über 90 % durchgeführt (51).

## **1.8 Therapie**

### **1.8.1 Therapie des bilateralen idiopathischen Hyperaldosteronismus**

Der Therapie der bilateralen Nebennierenhyperplasie liegt die medikamentöse Behandlung mit einem Mineralokortikoid- beziehungsweise Aldosteron-Antagonisten zugrunde. Zur Auswahl stehen hier Spironolacton (Aldactone ®) und Eplerenon (Inspra ®). Wobei letzteres ein neueres Präparat darstellt, welches bisher (Stand 2016) nur eine Zulassung bei chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion mit einer linksventrikulären

Ejektionsfraktion von unter 30 Prozent besitzt. Die Wirkungsweise dieser Pharmaka kommt durch eine kompetitive Hemmung am Aldosteronrezeptor im distalen Tubulus und Sammelrohr zustande, welche zu einer Hemmung der Natriumresorption führt. Es führt indes nicht zur Hemmung der Aldosteronsynthese, sondern eher zu einem Aldosteronexzess (52). Die Therapie wird einschleichend begonnen, um dann individuell nach Blutdruck, Kalium und eventuellen Nebenwirkungen angepasst zu werden.

Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie sind: Hyperkaliämie und vor allem bei Spironolacton häufig eine reversible Gynäkomastie und gelegentlich Impotenz bei Männern sowie Amenorrhö, Mastodynie und Hirsutismus bei Frauen. Zudem sind gelegentlich gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und die vermehrte Entstehung von gastralen Ulzera beschrieben.

### **1.8.2 Therapie des Aldosteron produzierenden Adenoms**

Bei einem einseitigen Aldosteron produzierenden Adenom wird die einseitige laparoskopische Adrenalektomie empfohlen. Im Anschluss an die Operation folgt die histopathologische Untersuchung der Nebenniere im Pathologischen Institut zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose. Vor der Operation sollte ein Aldosteron-Antagonist für vier bis acht Wochen, sowie Kalium substituiert werden, um das Kalium auf einen Normalwert anzuheben und so die Gefahr einer perioperativen Arrhythmie zu minimieren. Aldosteron-Antagonisten bereiten darüber hinaus auch die kontralaterale Nebenniere auf den postoperativen Zustand vor und können so einem Hypoaldosteronismus vorbeugen (53).

Durch die Adrenalektomie kann der systolische Blutdruck um 25 bis 40 mmHg gesenkt werden. Die Anzahl der Blutdruck senkenden Medikamente kann meist um ein oder zwei reduziert werden (54-59). Die linksventrikuläre Hypertrophie nimmt signifikant ab, bei Adrenalektomie bereits innerhalb eines Jahres und unter Spironolacton im Langzeitverlauf (60). Es hat sich jedoch gezeigt, dass die Erfolge von der Dauer der Hypertonie, dem Lebensalter und dem Geschlecht abhängig sind. Bei Kontraindikationen für eine operative Therapie

oder einer Ablehnung dieser, ist eine medikamentöse Therapie mit einem Aldosteron-Antagonisten ebenfalls möglich.

Allgemein nicht zu vernachlässigen ist der subjektive Zugewinn an Lebensqualität, sei es nach einer operativen oder auch medikamentösen Therapie, wie in der Studie von Ahmed 2011 beschrieben ist (61).

## **1.9 Zielsetzung**

In dieser Dissertation werden die beiden Haupttypen des primären Hyperaldosteronismus, nämlich die BAH und das APA gegenübergestellt. Kernpunkt der Gegenüberstellung ist der Vergleich der Intima-Media-Dicke unter der jeweiligen Therapie über den Zeitraum von etwa einem Jahr: das heißt vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zur Kontrolle nach spezifischer Therapie. Das Hauptaugenmerk liegt hier auf der Intima-Media-Dicke und den Plaques. Hierdurch sollen eventuelle makrovaskuläre Unterschiede zum Diagnosezeitpunkt und deren Entwicklung in Abhängigkeit unterschiedlicher Variablen wie Alter, Geschlecht sowie kardiovaskulärer Risikofaktoren aufgedeckt werden.

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit soll ferner auf der Entwicklung der Mikroalbuminurie liegen. So soll das Thema von mikrovaskulärer Seite beleuchtet werden, etwa durch die Untersuchung der Intima-Media-Dicke im Vergleich zur Albuminausscheidung und dem Aldosteron-Spiegel im Verlauf. So wäre denkbar, dass sich die Veränderungen der IMT mit einigen Laborparametern in Bezug setzen lassen und somit eine Eignung als laborchemischer Surrogatmarker für den Therapieerfolg evaluiert werden könnte (47).

Diese Doktorarbeit soll einen Beitrag dazu leisten, die Folgen der Erkrankung und den Einfluss der heutigen Therapie aufzudecken sowie neue Impulse zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle zu geben.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studienaufbau**

Die Patienten werden im Zuge des Conn-Registers ([www.conn-register.de](http://www.conn-register.de)) rekrutiert. Im Conn-Register werden retro- wie prospektive Patienten aus verschiedenen Zentren, darunter das Endokrinologikum der Charité in Berlin, die Ruhr Universität Bochum, die Universitätskliniken in Freiburg, Bochum, Würzburg, Mainz Düsseldorf und Dresden sowie die Medizinische Klinik und Poliklinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität München erfasst. Diese Doktorarbeit verwendet ausschließlich prospektiv erhobene Daten von Patienten, die seit Oktober 2008 in München untersucht und aufgenommen wurden.

#### **2.1.1 Einschlusskriterien**

In die Studie werden Patienten mit laborchemisch gesichertem Conn-Syndrom eingeschlossen. Voraussetzungen sind die persönliche und schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme nach erfolgter, ausführlicher Aufklärung. In der vorliegenden Arbeit sind seit Oktober 2008 die Daten aller prospektiven Patienten mit erhöhtem Aldosteron-Renin-Quotienten, sowie pathologischem Bestätigungstest mittels Kochsalzbelastungstest, die bis zum 31. Februar 2013 die Kontrolle nach spezifischer Therapie absolviert haben, zur Auswertung herangezogen worden.

#### **2.1.2 Ausschlusskriterien**

Unter 18-Jährige wurden nicht in die Studie aufgenommen.

#### **2.1.3 Ausgeschlossene Daten**

Patienten mit inkomplett erhobenen Daten in Bezug auf die Intima-Media-Dicken-Messung wurden von der Auswertung ausgeschlossen, außerdem Patienten mit unsicherer Zuordnung zu einem Subtyp aufgrund einer fehlenden oder nicht durchführbaren Nebennierenvenenkatheter Untersuchung.

#### **2.1.4 Datenerfassung**

Die Daten zum Diagnosezeitpunkt und ein Jahr nach spezifischer Therapie werden von Mitarbeitern des Conn-Registers erfasst und in eine zentrale Datenbank mit Namen „Mephisto“ (Multizentrische prospektive Studie zur Diagnostik und klinischem Outcome bei primärem Hyperaldosteronismus) übertragen. Für die Datenerfassung werden Anamnesegespräche, körperliche Untersuchungen, Patientenakten, zentral erhobene Laborwerte und größtenteils ebenfalls zentral durchgeführte Funktionstests, wie Langzeitblutdruckmessungen, herangezogen. Die Daten werden zwölf Monate nach spezifischer Therapie erneut erfasst. Die Patienten-identifizierenden Daten werden verschlüsselt und jedem Patienten eine Nummer zugeordnet (Pseudonymisierung).

Im Einzelnen werden für diese Studie Identifikationsnummer, Alter, Geschlecht, Erstdiagnose der arteriellen Hypertonie, Erstdiagnose des primären Hyperaldosteronismus, Subtypisierung mittels Nebennierenvenenkatheter, Zeitpunkt der Operation, stattgehabter und aktueller Nikotinkonsum, Alkoholkonsum, Anamnese familiärer Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterin- und Hypertriglyceridämie, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse, Aldosteronspiegel, Albumin im Spontanurin, Langzeitblutdruck, Intima-Media-Dicke in sechs verschiedenen Winkeln und Plaques erfasst.

#### **2.1.5 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung wird anhand des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics Version 21 durchgeführt. P-Werte  $< 0,05$  gelten als signifikant.

Die Daten werden, wenn nicht anders beschrieben, als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Die IMT wird entweder als kombinierter Mittelwert oder als seitengetrennter Mittelwert beschrieben.

Es erfolgt eine einleitende, deskriptive Auswertung und statistische Überprüfung der Normalverteilung. Der Gruppenvergleich wird anhand des Student-T-Test durchgeführt. Zur Verlaufsbeurteilung wird die ANOVA Varianzanalyse

herangezogen. Zur Korrelationsanalyse wird die Lineare Regressionsanalyse nach Pearson und Spearman durchgeführt. Die multiple Regression dient der Beurteilung der Einflussvariablen.

## **2.2 Messung der Intima-Media-Dicke**

### **2.2.1 Validität der Intima-Media-Dicke Messung mittels Ultraschall**

Die Messung der IMT mittels Ultraschall ist eine seit Mitte der 1980er Jahre etablierte Methode. So zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Ultraschall-Messung und der Messung an Obduktionsresektaten (62). Zudem ist es möglich schon kleinste Änderungen der IMT, das heißt bereits unter 0,1 Millimeter, mit Hilfe des Ultraschalls zu messen (63).

### **2.2.2 Geräte und Vorbereitung der Messung**

Die Messung der IMT erfolgt anhand eines messgenauen Acuson Sequoia Sonographie-Gerätes der Firma Siemens. Die Messung wird an einen DVD-Rekorder BD-X20 der Firma JVC übertragen und kontinuierlich aufgezeichnet.

Der Patient wird flach auf den Rücken gelagert, wobei der Kopf leicht überstreckt wird. Ein Kopfwinkelmesser *Meijer's Arc* wird zur Orientierung des Untersuchers unter den Schultern des Patienten angebracht. Für optimale Schallbedingungen wird der Raum abgedunkelt.

Die Einstellungen des Ultraschallgeräts sind: B-Mode und gegebenenfalls *pulsed wave mode* (PW-Mode), Frequenzen von 7 bis 12 MHz.

Die IMT wird an jeweils der rechten und linken Arteria carotis communis (ACC) in den Winkeln rechts 90°, 120° und 150°; links 210°, 240° und 270° gemessen, um die ACC in einem möglichst kompletten Umfang zu erschließen. Dazu wird der Kopf des Patienten jeweils um 45° bis 60° zur Seite geneigt. Danach wird die ACC aufgesucht und von proximal nach distal bis zur Bifurkation der ACC im Querschnitt verfolgt und möglichst komplett dargestellt. Auf Höhe der Bifurkation, also der Auftrennung in Arteria carotis interna (ACI) und Arteria

carotis externa (ACE), wird der Schallkopf in den Längsschnitt gedreht und auf den jeweilig zu messenden Winkel eingestellt. Zur Differenzierung von Arterie und Vene kann der PW-Mode eingesetzt werden.

### 2.2.3 Optimale Einstellung für die Messung der Intima-Media-Dicke

Bei idealer Einstellung der Bifurkation sollte die Y-Konfiguration sowie der *flow divider tip* gut sichtbar und in der Mitte des Bildschirms sein. Hierbei sollte die Lumen-Intima- und Media-Adventitia-Grenzfläche gut darstellbar sein und eine Doppellinie zeichnen. Diese Doppellinie, wie von Terwey 1994 beschrieben, sollte an der Schallkopf-fernen Arterienwand (*far wall*) scharf erkennbar sein, da hier keine Reverberationen auftreten, die zu einem verfälschten Messergebnis führen (64). Die Doppellinie entsteht durch den Grenzzonenreflex, dem die unterschiedliche Impedanz zweier physikalischer Medien zugrunde liegt (65). Zudem sollte das Lumen mit dem Bedienfeld *gain* möglichst dunkel geregelt werden.

Treffen diese Bedingungen zu, wird die IMT an der *far wall* im Bereich von einem Zentimeter proximal der Aufzweigung gemessen.

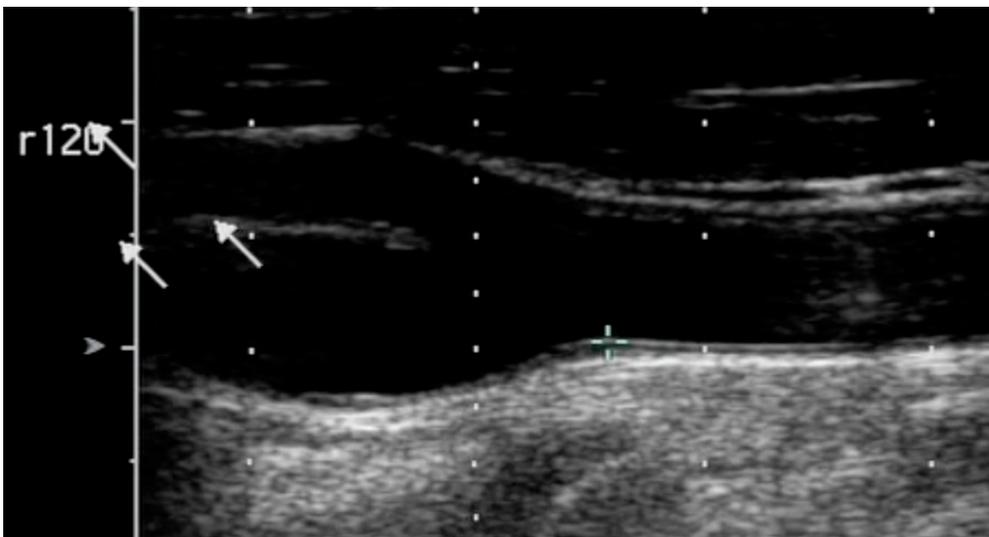


Abbildung 3: Optimale Einstellung der Bifurkation.

#### **2.2.4 Messung**

Wie oben beschrieben ist die Differenzierung zwischen lokalisierten Plaques und Intima-Media-Verdickung von großer Bedeutung, daher werden beide separat im Protokoll nach der folgenden Definition aufgeführt:

Die IMT wird nach der sogenannten *leading edge* Methode gemessen, das heißt, es wird der Abstand von der echoreichen oberen Grenzschicht (Lumen-Intima) zur unteren echoreichen Grenzschicht (Media-Adventitia) bestimmt. Die Grenzschichten werden manuell mit dem integrierten Abstandmessprogramm gesetzt und berechnet.

Plaques sind allgemein Verdickungen der IMT über 1,5 Millimeter. Außerdem werden als Plaques Verdickungen bezeichnet, die über 50 % der umgebenden Dicke der Intima-Media-Schicht oder über 0,5 Millimeter in das Lumen hineinragen (40).

#### **2.2.5 Fehlermöglichkeiten und Qualitätskontrolle**

Verlaufsanomalien können zu einer fehlerhaften Messung und somit zu einer Verwechslung von Arterie und Vene führen. Auch echodichte Plaques erschweren die Messung der regulären IMT. Nicht zu vergessen sind allgemeine Lagerungsschwierigkeiten, welche die Messgenauigkeit und Winkeleinstellung stark beeinflussen.

Die Schulung zur IMT Messung geschieht unter Anleitung und bei mindestens 20 Probanden. Zur Kontrolle werden jeweils vier Probanden von dem erfahrenen Untersucher und dem Einzulernenden parallel untersucht und darauffolgend unter den Gesichtspunkten Gefäßverlauf, Echoqualität, Intima-Media Abgrenzung und Lokalisation der Bifurkation verglichen.

#### **2.2.6 Gegenüberstellung der Messmöglichkeiten**

Die Messungen an der Arteria carotis communis sind, wie in der Einleitung beschrieben, als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse anzusehen. Allerdings tragen sie nicht signifikant zur Verbesserung der Klassifikation und Abschätzung

von kardiovaskulären Ereignissen bei, wie dies für Messungen an der Arteria carotis interna gezeigt werden konnte (43). Jedoch ist die Messung an der Arteria carotis communis besser reproduzierbar.

### **2.2.7 Befundinterpretation**

Die IMT-Werte müssen aufgrund von starken Altersunterschieden immer im Kontext betrachtet werden, wobei Werte über einem Millimeter als pathologisch anzusehen sind. Bei jüngeren Patienten (Referenz 30 Jahre) sind Werte um 0,5 Millimeter als physiologisch zu betrachten. Mit steigendem Alter nimmt die IMT zu, sodass mit etwa 60 Jahren die Werte im Mittel um 0,7 Millimeter liegen (66).

## **2.3 Messung des Albumins im Spontanurin**

### **2.3.1 Probengewinnung und Bewertung**

Für den sensitiven Nachweis von Albumin (Mikroalbuminurie) werden am Tag der Blutentnahme aus einem Spontanurin zehn Milliliter abgezogen und im Zentrallabor des Instituts für Laboratoriumsmedizin des Klinikums der Universität München zentrifugiert und im Überstand das Albumin quantifiziert. Die Richtwerte sind unter 20 mg/g Kreatinin.

## **2.4 Messung von Aldosteron und Durchführung des Kochsalzbelastungstests**

### **2.4.1 Probengewinnung**

Die Blutentnahme erfolgt möglichst ungestaut, am Morgen, nach einer mindestens zehn Minuten dauernden Ruhepause und in sitzender Position, um die Einflussfaktoren wie Tageszeit und Salzkonsum gering zu halten. Ebenso sind Medikamente mit Auswirkungen auf Hormonwerte, falls möglich und vertretbar, zuvor abgesetzt worden. Die Blutabnahme erfolgt in ein Ethylendiamintetraacetat (EDTA) Plasma Röhrchen und wird ungekühlt

innerhalb von 15 Minuten in das Endokrinologische Labor Dr. Bidlingmaier des Klinikums der Universität München übermittelt.

Präparate mit deutlichem Einfluss auf den Aldosteronspiegel	Präparate mit geringem Einfluss auf den Aldosteronspiegel
Aldosteron-Antagonisten ( <i>Spironolacton, Eplerenon</i> )	ACE-Hemmer ( <i>Ramipril, Enalapril</i> )
Kalium sparende Diuretika ( <i>Amilorid, Triamteren</i> )	Angiotensin-Antagonisten ( <i>Valsartan, Candesartan</i> )
Beta-Blocker ( <i>Metoprolol, Bisoprolol</i> )	Calcium-Antagonisten ( <i>Amlodipin, Felodipin</i> )
Schleifendiuretika ( <i>Furosemid, Torasemid</i> )	Renin-Inhibitoren ( <i>Aliskiren</i> )
Alpha-2-Agonisten ( <i>Clonidin, alpha-Methyldopa</i> )	

**Tabelle 1:** Medikamente mit Einfluss auf den Aldosteronspiegel, gegliedert in solche mit deutlichem sowie geringem Einfluss.

#### 2.4.2 Messung des Aldosteronspiegels

Die Plasma Aldosteron-Konzentration (PAC) wird mittels Immunfluoreszenz Assay (67) / mittels radioimmunometrischen Assay (Coat-A-Count Aldosterone ©, Siemens Medical Solutions, Eschborn, Germany) gemessen.

#### 2.4.3 Kochsalzbelastungstest

Sofern keine Kontraindikationen für einen Kochsalzbelastungstest, wie Herzinsuffizienz, Blutdruckwerte über 180 zu 100 mmHg bei der Testung, starke Hypokaliämie oder Myokardinfarkt in den letzten drei Monaten, vorlagen, findet zuerst eine basale Aldosteronbestimmung, wie oben beschrieben, statt. Über eine Venenverweilkanüle werden dann 2000 Milliliter Natriumchlorid-Lösung 0,9 % über vier Stunden verabreicht. Anschließend erfolgt abermals eine Aldosteronbestimmung. Toilettengänge sollten möglichst nicht mehr in der Stunde vor der nächsten Blutentnahme erfolgen, um eine orthostatische Beeinflussung des Aldosteron-Wertes zu unterbinden. Es gelten die gleichen Bestimmungen wie für die selektive Aldosteronbestimmung. Werte über 50 ng/l nach Infusion sichern die Diagnose eines Hyperaldosteronismus.

## **2.5 Nebennierenvenenkatheter**

### **2.5.1 Vorbereitung und Kontraindikationen**

Kontraindikationen für nachfolgenden Eingriff sind eine geplante Radiojodtherapie, eine Nierenfunktionsstörung mit einer Glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 30 Milliliter pro Stunde, Gerinnungsstörungen, eine Schilddrüsenautonomie oder eine Metformin-Einnahme innerhalb der letzten 48 Stunden. Es sollten darüber hinaus die gleichen Medikamentenpausen wie bei der Aldosteronbestimmung eingehalten werden. Im Vorfeld wird zur Lokalisierung und Eingriffsplanung entweder eine Dünnschicht-Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) mit Lokalisierung der Nebennierenvenen durchgeführt.

### **2.5.2 Durchführung**

Unter Lokalanästhesie der Punktionsstelle in der linken beziehungsweise rechten Leiste wird eine Schleuse in die Arteria femoralis eingebracht. Mittels eines Katheters werden die Ostien der Nebennierenvenen unter Durchleuchtung selektiv aufgesucht. Daraufhin wird zur Lagekontrolle des Katheters eine konventionelle Röntgendurchleuchtung unter nicht-ionischer Kontrastmittelgabe durchgeführt. Bei korrekter Lage wird nun im Bereich der Venae suprarenales und simultan im Bereich der Vena cava inferior suprarenalis und infrarenalis Blut entnommen, welches sogleich laborchemisch aufbereitet und der Cortisolspiegel in einer Schnellmessung innerhalb von 20 Minuten bestimmt wird (68). Sind in den Proben der Nebennierenvenen mindestens zweifach erhöhte Kortisol-Werte im Vergleich zu den peripheren (Vena cava inferior) Werten nachweisbar, ist von einer korrekten Platzierung des Katheters in der jeweiligen Nebennierenvene auszugehen (Selektivitätsindex). Andernfalls wird die Messung wiederholt. Die Proben werden bis zur Aldosteronwertbestimmung bei minus 20 Grad Celsius eingefroren.

### **2.5.3 Interpretation**

Von einer signifikanten Lateralisierung, wie sie beim APA durch einen einseitigen Aldosteronexzess und einer konsekutiven kontralateralen Aldosteron-Suppression vorkommt, ist bei einem Lateralisierungsquotienten von über vier auszugehen. Dieser Index setzt sich folgendermaßen zusammen:

$$\frac{\text{Aldosteron / Cortisol (höherer Betrag)}}{\text{Aldosteron / Cortisol (niedrigerer Betrag)}}$$

wobei der Quotient mit dem höheren Betrag durch den Quotienten mit dem niedrigeren Betrag dividiert wird.

## **2.6 Dokumentation und Ergebnissicherung**

### **2.6.1 Familienanamnese**

Eine bekannte Hypertonie bei Verwandten ersten Grades wurde als positive Familienanamnese bewertet.

### **2.6.2 Arterielle Hypertonie**

Das Datum der Erstdiagnose einer arteriellen Hypertonie wird mittels Arztbriefen, Patientenakten oder, wenn beides nicht möglich, durch Eigenanamnese des Patienten rekonstruiert. Ein Hypertonie-Grad I nach der WHO Definition besteht ab einem systolischen Wert von größer gleich 140 mmHg und einem diastolischen von größer gleich 90 mmHg, wobei die Kategorie des höher liegenden Wertes ausschlaggebend ist. Im Falle der 24 Stunden Blutdruckmessung gelten Werte von über 135 mmHg zu 85 mmHg als hyperten.

### **2.6.3 Hypercholesterin- und Hypertriglyceridämie**

Hypercholesterinämie wird ab einem Gesamtcholesterinspiegel von über 240 mg/dl oder bei Einnahme von Cholesterinsenken angenommen. Als Hypertriglyceridämie wird ein Wert von über 200 mg/dl oder die Einnahme von Arzneimitteln gegen Hypertriglyceridämie bewertet.

#### **2.6.4 Diabetes mellitus**

Das Screening auf Diabetes mellitus erfolgt über einen oralen Glukose Toleranz-Test (oGTT) und den Nüchtern Blutzucker (Richtwert 60-99 mg/dl), sowie die HbA1c Messung (NGSP 4-6 %). Werte im oGTT nüchtern zwischen 110 mg/dl und 126 mg/dl, nach 120 Minuten zwischen 140 und 199 mg/dl, werden als Glukosetoleranzstörungen angesehen. Werte nüchtern über 126 mg/dl und über 200 mg/dl nach 120 Minuten werden als manifester Diabetes mellitus betrachtet. Zudem wird die Verabreichung von Insulin, die Einnahme Blutzucker-senkender Medikation oder ein dokumentierter Diabetes mellitus berücksichtigt.

#### **2.6.5 Zerebro- und kardiovaskuläre Vor- und Folgeerkrankungen**

Zerebrovaskuläre Erkrankungen, wie die transiente ischämische Attacke (TIA), ein prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit (PRIND) oder ein *completed stroke* (CS), werden anamnestisch oder anhand von Arztbriefen und Patientenakten erörtert. Ebenso werden Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und Stent Einlage oder Bypass-Operationen am Herzen abgefragt.

#### **2.6.6 Medikation**

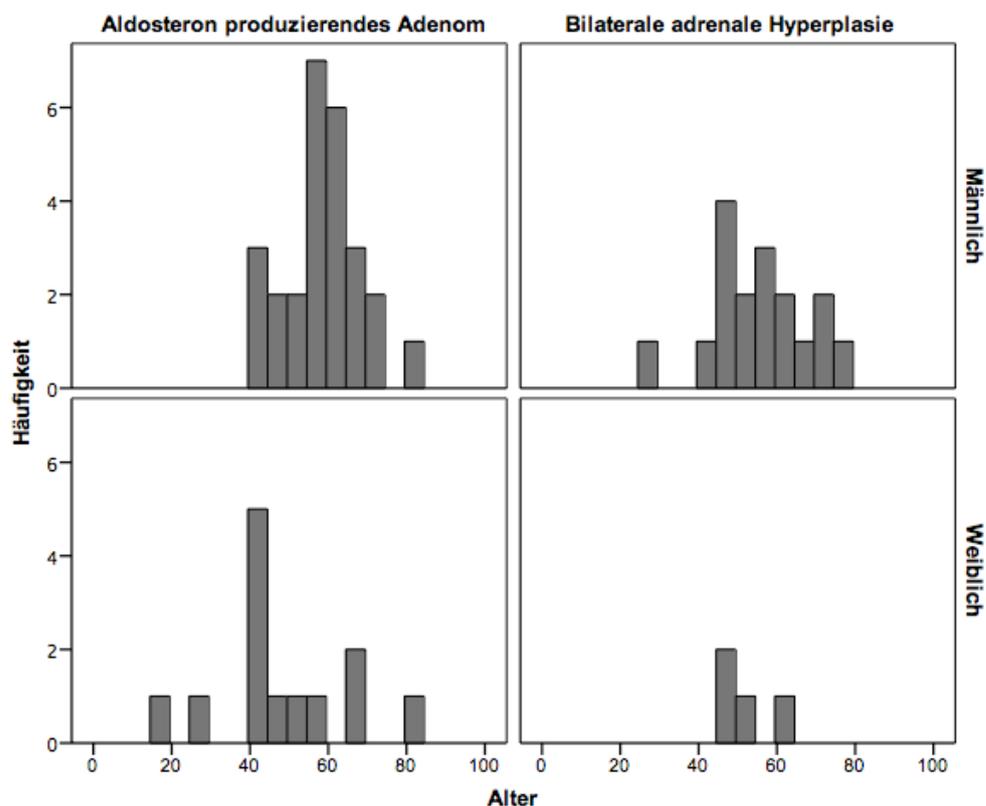
Die vom Patienten aktuell eingenommene Medikation sowie eventuelle Medikationspausen werden nach Dosierung und Einnahmeschema dokumentiert und diese bei möglichen Rückschlüssen auf kardio- und zerebrovaskuläre Risikofaktoren evaluiert.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Epidemiologie

##### 3.1.1 Grundlegende Informationen über die Kohorte

Insgesamt wurden Daten von 60 Patienten erfasst, davon sind 43 Männer (72 %) und 17 Frauen (28 %). Das durchschnittliche Alter beträgt 55 Jahre zum Zeitpunkt der Auswertung. Es liegen jedoch beträchtliche Differenzen in der Altersverteilung zwischen den Geschlechtern vor. Das mittlere Alter der Frauen beträgt 48 Jahre, das der Männer 57 Jahre. Auch scheint sich der Altersgipfel und somit womöglich die Erstdiagnose des primären Hyperaldosteronismus bei den Subtypen zu unterscheiden.



**Abbildung 4:** Altersverteilung der Kohorte nach Häufigkeiten getrennt nach Subtyp Aldosteron produzierendes Adenom (links) und bilaterale adrenale Hyperplasie (rechts) sowie nach Geschlecht männlich (oben) und weiblich (unten).

### 3.1.2 Verteilung der Kohorte auf die Subtypen Aldosteron produzierendes Adenom und bilaterale idiopathische Nebennierenhyperplasie.

Die Zuordnung zu den Untergruppen fand, wie bereits beschrieben, über die selektive Nebennierenvenenkatheterisierung statt. Jedoch unterzogen sich nicht alle Patienten mit einer so gesicherten APA einer einseitigen Adrenalektomie, sondern nur 36 der insgesamt 39 Patienten. Die übrigen drei Patienten wurden medikamentös mittels Aldosteron-Antagonisten behandelt. Leitlinienkonform wurde bei keinem der Patienten mit einer BAH einseitig oder beidseitig die Nebenniere operativ entfernt.

Die Verteilung des primären Hyperaldosteronismus auf die Subtypen ist ungleich. So haben durchschnittlich 65 % der Patienten einen Hyperaldosteronismus vom Typ des APA und etwa 35 % einen vom Typ der BAH. Das mittlere Alter ist in beiden Gruppen jedoch ähnlich, sodass die Gruppen dadurch sehr gut vergleichbar sind.

Die Auftrennung auf die Geschlechter zeigt, dass der Anteil der Männer mit einem APA bei 60 % und der der Frauen bei 76 % liegt.

		Aldosteron produzierendes Adenom	Bilaterale adrenale Hyperplasie
Häufigkeit		39 (65 %)	21 (35 %)
Mittleres Alter in Jahren		55	55
Geschlecht	Männlich	26 (60 %)	17 (40 %)
	Weiblich	13 (76 %)	4 (24 %)
Nikotin in packyears	1-10	5 (13 %)	4 (19 %)
	11-20	5 (13 %)	3 (14 %)
	21-30	6 (15%)	1 (5 %)
	31-40	2 (5 %)	0 (0 %)
	41-50	2 (5 %)	1 (5 %)
Hypercholesterinämie		11 (28 %)	8 (38 %)
Hypertriglyceridämie		4 (10 %)	5 (24 %)
Glukosetoleranzstörung		5 (18 %)	3 (14 %)
Diabetes mellitus		4 (14 %)	8 (38 %)
Kardiovaskuläres Ereignis		4 (10%)	1 (5%)
Zerebrovaskuläres Ereignis		3 (8%)	1 (5%)

**Tabelle 2:** Charakteristika der Kohorte gegliedert nach den Subtypen Aldosteron produzierendes Adenom und bilaterale adrenale Hyperplasie. Die Werte sind jeweils in der absoluten Anzahl sowie prozentual dargestellt.

### **3.1.3 Wichtige Unterschiede der Subtypen in Hinblick auf kardio- und zerebrovaskuläre Risikofaktoren**

Kardio- und zerebrovaskuläre Risikofaktoren sind zum einen, wie die Übersicht zeigt, häufig, zum anderen etwa prozentual gleich auf die Subtypen verteilt.

Ganze 51 % der Patienten mit APA rauchten über mehrere Jahre, 20 % sind noch aktive Raucher. Patienten mit BAH rauchten etwas seltener mit 43 %, 14 % erklären sich hier als aktive Raucher. Das Gros der Patienten liegt im Bereich bis 30 *packyears*, wobei die Aufteilung, geordnet nach jeweils 10 *packyears*, ähnlich ist.

Zur weiteren Charakterisierung der Studienpopulation hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren ist zu bemerken, dass Lipidstoffwechselstörungen im Sinne einer Hypercholesterinämie sowie einer Hypertriglyceridämie sowohl bei Patienten mit APA als auch mit BAH häufig vorkommen. So leiden etwa 28 % der Patienten mit APA an einer Hypercholesterinämie. Beim Typ der BAH sind es hier sogar 38 %.

Darüber hinaus ist die Anzahl derer mit einer gestörten Glukosetoleranz oder gar einem Diabetes mellitus noch weit beachtenswerter. Allgemein sind Patienten mit einer BAH nahezu 3 mal häufiger von einem Diabetes mellitus betroffen als Patienten mit einem APA. Die Häufigkeiten bei der Glukosetoleranzstörung sind hingegen ausgeglichen.

Insgesamt hatten 8 % der Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis, entsprechend 5 Patienten. Ein zerebrovaskuläres Ereignis war mit vier an der Zahl, also 6 %, etwas seltener.

## **3.2 Deskriptive Statistik und statistische Analyse**

### **3.2.1 Prüfung der Normalverteilung**

In der Bevölkerung ist eine Normalverteilung der IMT anzunehmen. Auch die Auswertung anhand des Kolmogorov-Smirnov Tests zeigt keine Signifikanz mit

p = 0,979; daher ist von einer Normalverteilung auszugehen. Diese Beobachtung gilt als Grundlage für die nachfolgende statistische Auswertung.

### 3.2.2 Übersicht über die wichtigsten Messparameter

Die folgenden Tabellen dienen der zusammenfassenden Darstellung der beiden Untergruppen APA und BAH sowie dem direkten Vergleich dieser über den Zeitraum von einem Jahr.

		<b>Aldosteron produzierendes Adenom</b>	<b>Bilaterale adrenale Hyperplasie</b>	<b>Signifikanz</b>
		Mittelwert	Mittelwert	
Intima-Media-Dicke zum Diagnosezeitpunkt		0,105 (± 0,026)	0,103 (± 0,026)	p=0,756
Blutdruck (mmHg) zum Diagnosezeitpunkt	systolisch	145 (± 14)	147 (± 19)	p=0,742
	diastolisch	90 (± 10)	95 (± 14)	p=0,142
Albumin im Urin (mg/dl) zum Diagnosezeitpunkt		33,9 (± 159,1)	25,1 (± 52,9)	p=0,807
Aldosteron (ng/l) zum Diagnosezeitpunkt		414 (± 413)	231 (±180)	
Intima-Media-Dicke ein Jahr nach spezifischer Therapie		0,111 (± 0,027)	0,107 (± 0,022)	p=0,513
Blutdruck (mmHg) ein Jahr nach spezifischer Therapie	systolisch	132 (± 13)	140 (± 26)	p=0,219
	diastolisch	81 (± 10)	88 (± 15)	p=0,069
Albumin im Urin (mg/dl) ein Jahr nach spezifischer Therapie		1,8 (± 2,5)	9,3 (± 1)	p=0,076
Aldosteron (ng/l) ein Jahr nach spezifischer Therapie		79 (± 52)	377 (± 355)	

**Tabelle 3:** Messwerte der Kohorte gegliedert nach den Subtypen Aldosteron produzierendes Adenom und bilaterale adrenale Hyperplasie zum Diagnose Zeitpunkt und ein Jahr nach spezifischer Therapie. Angabe in Mittelwerten mit der Standardabweichung.

### 3.2.3 Stadieneinteilung des Blutdrucks vor und nach Therapieeinleitung

Über alle Patienten verteilt zeigt sich zum Zeitpunkt der Diagnose in der 24 Stunden Blutdruckmessung ein erhöhter systolischer Mittelwert von 146 mmHg, mit einem Minimum bei 113 mmHg und Maximum bei 182 mmHg; diastolisch ergibt sich ein Mittelwert von 92 mmHg. Insgesamt 68 % der Patienten zeigen einen unzureichend eingestellten Blutdruck über 140 zu 90 mmHg.

Bei der Kontrolle nach Therapie fällt der Mittelwert des Blutdrucks auf 134 mmHg systolisch und 84 mmHg diastolisch. Nur noch 27 % der Patienten zeigen einen ungenügend eingestellten Blutdruck.

Betrachtet man in einem zweiten Schritt die Blutdruckeinstellung der Patienten zum Diagnose Zeitpunkt und ein Jahr nach spezifischer Therapie, aufgetrennt nach Subtypen und unterteilt in die Schweregrade der Hypertonie nach der WHO Definition, ergibt sich folgende Tabelle. Zum Diagnose Zeitpunkt sticht die geringe Zahl derer mit einem normalen Blutdruck ins Auge - trotz medikamentöser antihypertensiver Kombinationstherapie. Die meisten Patienten finden sich im Bereich der milden Hypertonie, aber auch ein beträchtlicher Teil zeigt eine arterielle Hypertonie der Stufe zwei. Ein Jahr nach spezifischer Therapie, also Adrenalektomie beziehungsweise Therapie mit einem Aldosteronantagonisten, finden sich hingegen die meisten Patienten im normwertigen Blutdruckbereich. Einige verbleiben im Bereich der milden Hypertonie jedoch ist die Anzahl derer mit Hypertonie Grad zwei deutlich gesenkt. Dies gilt sowohl für die Patienten mit APA als auch für diejenigen mit BAH.

		Aldosteron produzierendes Adenom	Bilaterale adrenale Hyperplasie
<b>WHO Grad der Hypertonie zum Diagnose Zeitpunkt</b>	normal	8 (22 %)	5 (24 %)
	milde Hypertonie	19 (53 %)	8 (38 %)
	mittlerer Hypertonie	7 (19 %)	6 (29 %)
	schwere Hypertonie	2 (6 %)	2 (10 %)
<b>WHO Grad der Hypertonie ein Jahr nach spezifischer Therapie</b>	normal	24 (67 %)	16 (76 %)
	milde Hypertonie	11 (31 %)	2 (10 %)
	mittlerer Hypertonie	1 (3 %)	1 (5 %)
	schwere Hypertonie	0 (0%)	2 (10 %)

**Tabelle 4:** Einteilung in Schweregrade der Hypertonie nach der WHO Klassifikation zum Diagnose Zeitpunkt und aufgetrennt in die Subtypen Aldosteron produzierendes Adenom und bilaterale adrenale Hyperplasie.

Die Hypertonie-Anamnese zeigt, dass die meisten Patienten in der Familienanamnese mindestens einen Fall mit arterieller Hypertonie haben, nämlich 77 % derer mit APA und 90 % derer mit BAH. Die Zeit bis zur Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Hypertonie, also bis zur Verifizierung eines primären Hyperaldosteronismus, betrug bei beiden Subtypen im Mittel 14 Jahre.

Die Patienten nahmen zum Diagnose Zeitpunkt zwischen keinen und fünf Medikamenten zur Blutdrucksenkung ein, darunter waren am häufigsten Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmer sowie Alpha- und Beta-Blocker. Insgesamt acht Patienten nahmen einen Aldosteron-Antagonisten ein. Meist handelte es sich um eine Zweifachkombination dieser Medikamente.

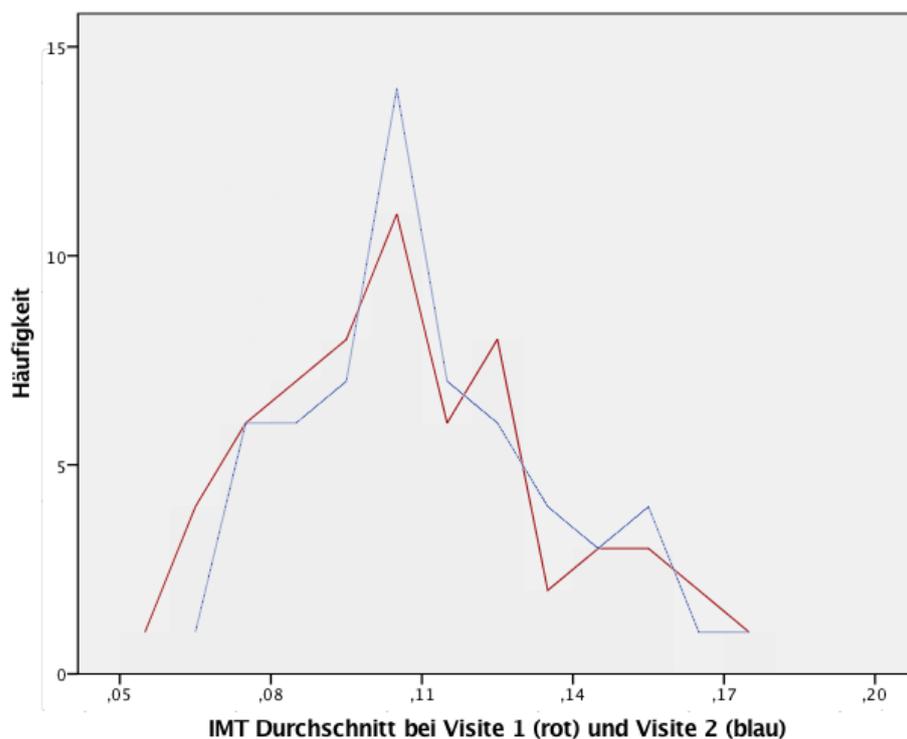
Die antihypertensive Therapie verschob sich seit Diagnosestellung in Richtung Aldosteron-Antagonisten. So nahmen am Kontrolltermin nach spezifischer Therapie 22 Patienten einen Aldosteron-Antagonisten ein. Auch wurde die Therapie von Alpha-Blockern zu Gunsten von ACE-Inhibitoren umgestellt. Die Anwendung von Calcium-Antagonisten nahm ebenso leicht ab. Die durchschnittliche Anzahl an Präparaten änderte sich, bei insgesamt fünf eingesparten Medikamenten, jedoch nur marginal.

### 3.2.4 Auswertung der Intima-Media-Dicke im Detail

#### 3.2.4.1 Unterschiede in den Subgruppen Aldosteron produzierendes Adenom und bilaterale adrenale Hyperplasie

Auf die gesamte Kohorte verteilt ist eine nicht signifikante Zunahme der IMT über den Zeitraum eines Jahres zu verzeichnen (p-Wert = 0,136).

Plaques wurden insgesamt bei 27 % der Patienten beschrieben. Im Verlauf kam es zu keinem Anstieg der Häufigkeit der Plaques.



**Abbildung 5:** Die Häufigkeitsverteilung der Intima-Media-Dicken Messwerte zum Diagnosezeitpunkt (rot) sowie ein Jahr nach spezifischer Therapie (blau).

	N	Subtyp	Mittelwert
<b>Intima-Media-Dicke zum Diagnose Zeitpunkt</b>	60	Gesamtkohorte	0,104 (± 0,026)
	39	Aldosteron produzierendes Adenom	0,105 (± 0,027)
	21	Bilaterale adrenale Hyperplasie	0,103 (± 0,006)
<b>Intima-Media-Dicke ein Jahr nach spezifischer Therapie</b>	60	Gesamtkohorte	0,110 (± 0,025)
	39	Aldosteron produzierendes Adenom	0,111 (± 0,027)
	21	Bilaterale adrenale Hyperplasie	0,107 (± 0,023)

**Tabelle 5:** Intima-Media-Dicke zum Diagnose Zeitpunkt und ein Jahr nach spezifischer Therapie zum einen in der Gesamtschau als auch differenziert nach den Subtypen Aldosteron produzierendes Adenom und bilaterale adrenale Hyperplasie. Die Mittelwerte sind unter Angabe der Standardabweichung notiert.

Die Tabelle zeigt die Aufschlüsselung nach Subtypen. So ist auch bei jeder Untergruppe für sich betrachtet eine geringe, statistisch nicht signifikante Zunahme der IMT zu verzeichnen.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist die durchschnittliche IMT bei Patienten mit APA größer als bei Patienten mit BAH, wobei sich die Mittelwerte mit  $p = 0,756$  nicht signifikant unterscheiden. Dieser Unterschied vergrößert sich im Beobachtungszeitraum, allerdings ist er auch bei der Kontrolle nach spezifischer Therapie nicht signifikant ( $p = 0,513$ ). Bei Patienten mit APA ist die Zunahme der IMT also absolut größer als bei Patienten mit BAH.

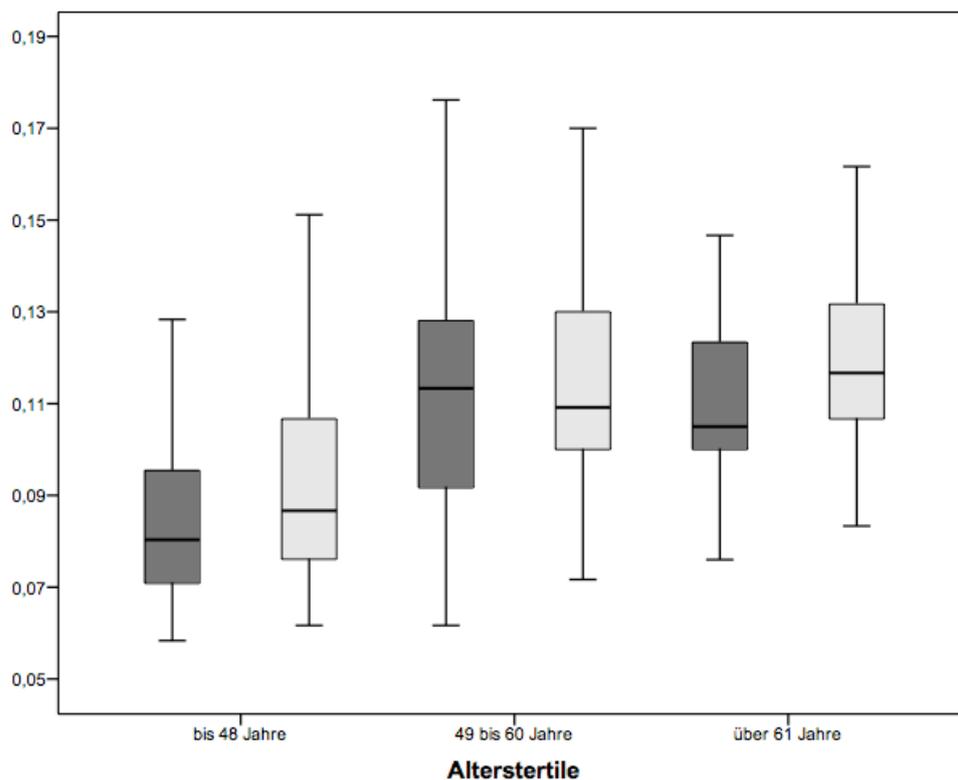
### 3.2.4.2 Abhängigkeit der Intima-Media-Dicke von Alter und Geschlecht

Zu den nicht beeinflussbaren Faktoren auf die IMT zählt das Alter und Geschlecht. Die Zuordnung zu den Gruppen hinsichtlich des Alters wurde bei der ersten Visite vorgenommen, sodass keine Neuordnung hin zu Visite zwei stattfand. Die Auswertung der Altersabhängigkeit erfolgt in einem ersten Schritt über zwei gleich große Gruppen, geteilt in über und unter 50-Jährige. Dies erfolgt, um einen Vergleichspunkt zu der in der Diskussion herangeführten Studie zu schaffen, welche Patienten vor allem in der jüngeren Altersgruppe rekrutiert hat. In einem zweiten Schritt wird eine Untergliederung in Tertilen vorgenommen.

Erwartungsgemäß zeigte die Gruppe der über 50-Jährigen gegenüber der unter 50-Jährigen eine signifikant höhere IMT (zum Diagnose Zeitpunkt  $p = 0,000$  und ein Jahr nach spezifischer Therapie  $p = 0,002$ ). Bei der ersten Visite zeigen die über 50-Jährigen einen Mittelwert von 0,113 cm und die unter 50-Jährigen lediglich 0,088 cm.

Hin zur zweiten Visite steigen beide Mittelwerte an, die Unterschiede bleiben weiterhin hochsignifikant. Bei den unter 50-Jährigen steigen die IMT Werte absolut stärker an.

Unterzieht man die Daten nun der weiteren Differenzierung in Altersgruppen findet man bei der ersten und dritten Gruppe einen deutlichen Anstieg der IMT. Die IMT der mittleren Gruppe, also der 49- bis 60- Jährigen, bleibt hingegen relativ konstant.



**Abbildung 6:** Darstellung der Intima-Media-Dicke nach Altersgruppen zum Diagnose Zeitpunkt (dunkelgrau) und ein Jahr nach spezifischer Therapie (hellgrau).

	N	Alter	Mittelwert
<b>Intima-Media-Dicke zum Diagnose Zeitpunkt</b>	19	Bis 48 Jahre	0,085 (± 0,020)
	20	49 bis 60 Jahre	0,115 (± 0,029)
	21	Über 61 Jahre	0,111 (± 0,019)
<b>Intima-Media-Dicke ein Jahr nach spezifischer Therapie</b>	19	Bis 48 Jahre	0,093 (± 0,023)
	20	49 bis 60 Jahre	0,116 (± 0,025)
	21	Über 61 Jahre	0,119 (± 0,021)

**Tabelle 6:** Die Intima-Media-Dicke gruppiert nach Altersgruppen zum Diagnose Zeitpunkt und ein Jahr nach spezifischer Therapie. Die Mittelwerte sind unter Angabe der Standardabweichung notiert.

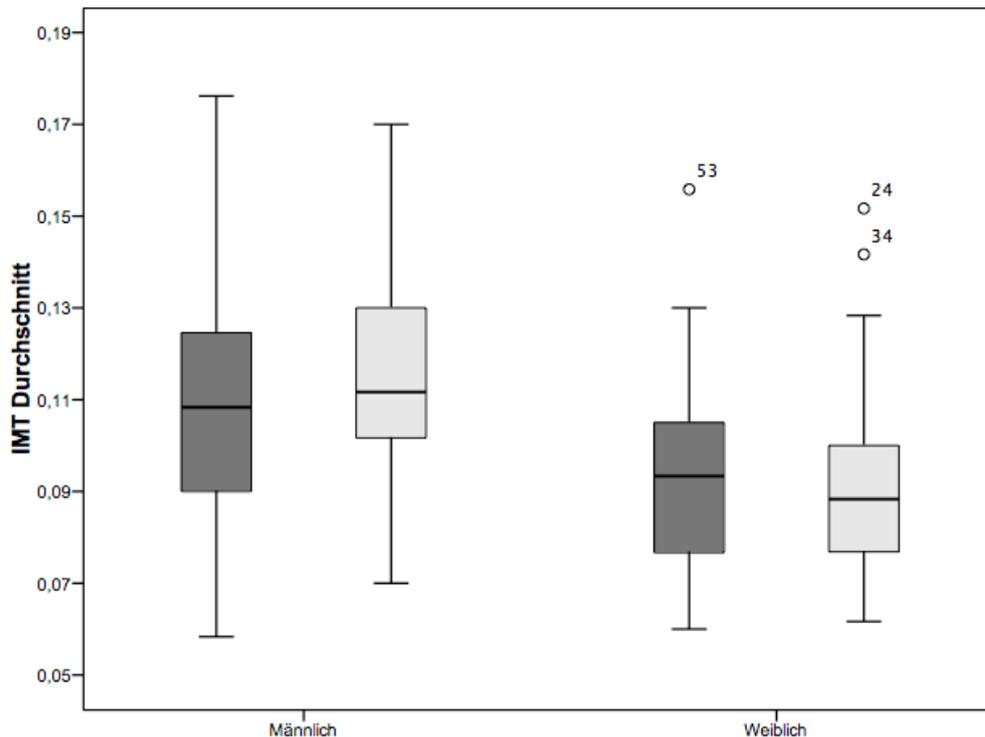
Aufgetrennt nach Geschlecht präsentiert sich ebenso eine signifikant unterschiedliche Ausgangslage. Im Mittel haben Männer zu Beginn eine IMT von 0,109 cm, Frauen hingegen von 0,094 cm ( $p = 0,048$ ). Zu beachten ist die unterschiedliche Altersverteilung der Geschlechter. Im Median sind die Patientinnen etwa elf Jahre jünger als die Patienten.

In der Entwicklung verzeichnen die Frauen nur einen geringen Anstieg auf 0,096 cm, wobei bei den Männern die IMT im Mittel stärker zunimmt auf 0,115 cm ( $p=0,006$ ).

	N	Geschlecht	Mittelwert
<b>Intima-Media-Dicke zum Diagnose Zeitpunkt</b>	43	Männlich	0,109 (± 0,026)
	17	Weiblich	0,094 (± 0,025)
<b>Intima-Media-Dicke ein Jahr nach spezifischer Therapie</b>	43	Männlich	0,115 (± 0,023)
	17	Weiblich	0,096 (± 0,026)

**Tabelle 7:** Die Intima-Media-Dicke gruppiert nach Geschlecht. Die Mittelwerte sind unter Angabe der Standardabweichung notiert.

In der graphischen Darstellung offenbaren sich zwei Ausreißer der IMT nach oben, welche die Betrachtung des Median und dessen Beschreibung sinnvoll erscheinen lassen. Interessanterweise zeigt sich hier eine Abnahme der IMT bei den Frauen vom Zeitpunkt der Diagnosestellung zum Zeitpunkt ein Jahr nach spezifischer Therapie von 0,093 cm auf 0,083 cm. Zur Veranschaulichung folgt ein Boxplot der diesem Sachverhalt Rechnung trägt.



**Tabelle 8:** Die Intima-Media-Dicke aufgetrennt nach Geschlecht zum Diagnose Zeitpunkt (dunkelgrau) und ein Jahr nach spezifischer Therapie (hellgrau).

### 3.2.4.3 Einfluss des Blutdrucks auf die Intima-Media-Dicke

Pauschal lässt sich sagen, dass der Ausgangswert der IMT zum Diagnose Zeitpunkt abhängig vom Blutdruck ist. So haben Patienten mit einem 24 Stunden Blutdruckwert unter 135 zu 85 mmHg geringere IMT-Werte (0,092 cm) als solche mit einem Blutdruck über 135 zu 85 mmHg (0,105 cm), ( $p = 0,165$ ).

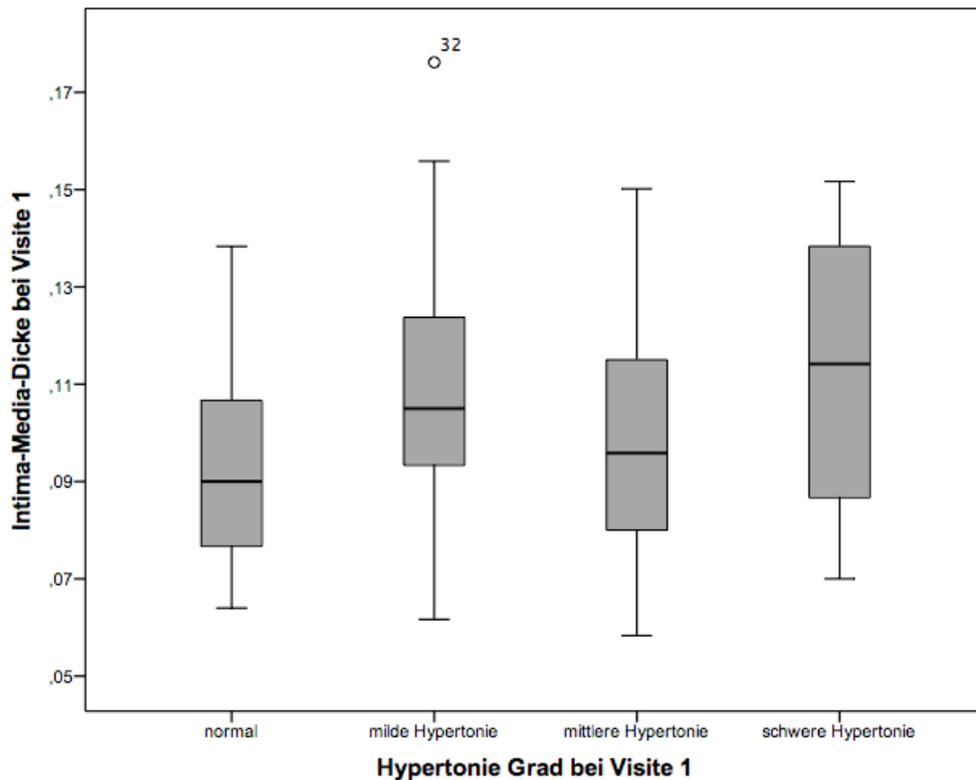
Und auch ein Jahr nach spezifischer Therapie zeigt sich ein ähnliches Bild. Ein nicht kontrollierter Blutdruck ist hier bei Werten von 0,105 cm zu 0,113 cm mit einer erhöhten IMT assoziiert ( $p = 0,241$ ).

Über die kategoriale Auswertung hinaus, die gerade zum Vergleich mit anderen Studien sinnvoll erscheint, ist in folgender Tabelle die Einordnung in die einzelnen Hypertonie Schweregrade vorgenommen worden. In der Tendenz steigt auch hier die IMT von leichten bis zu den schweren Hypertonie Graden an. Zu Bedenken ist die relative Abhängigkeit von Ausreißern in den Blutdruckwerten.

	N	Hypertonie Grad	Mittelwert
Intima-Media-Dicke zum Diagnose Zeitpunkt	13	Normal	0,094 (± 0,022)
	27	Mild	0,109 (± 0,025)
	13	Mittel	0,097 (± 0,027)
	4	Schwer	0,113 (± 0,035)

**Tabelle 9:** Intima-Media-Dicke in Bezug zu Blutdruckwerten zum Diagnose Zeitpunkt. Die Mittelwerte sind unter Angabe der Standardabweichung notiert.

Auf einen direkten Vergleich der Hypertonie Subgruppen ein Jahr nach spezifischer Therapie mit denen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wird hier verzichtet. Dies erscheint auf Grund von Neuuzuordnungen zu den Hypertonie Gruppen und dem damit verbundenen Transfer des IMT Ausgangswerts von höheren in niedrigere Gruppen nicht sinnvoll.



**Abbildung 7:** Die Intima-Media-Dicke zum Diagnose Zeitpunkt und der jeweilige Hypertonie Grad nach der WHO Klassifikation zum Diagnose Zeitpunkt.

### 3.2.4.4 Auswertung der Intima-Media-Dicke in Bezug zur Mikroalbuminurie

Ähnliches gilt für die Mikroalbuminurie. Hier ist ein normwertiges Albumin im Urin bei der ersten Visite mit einer niedrigeren IMT assoziiert. Allerdings ist der Unterschied nicht signifikant ( $p = 0,237$ ).

Die Untergliederung der Mikroalbuminurie in Perzentilen mit Werten kleiner 1 mg/dl, kleiner 2,5 mg/dl sowie unter und über 11 mg/dl zeigt, dass die IMT ab überschreiten des Normwerts des Mikroalbumins im Urin auf einem konstanten Niveau bleibt.

	N	Erhöhtes Albumin im Urin zum Diagnose Zeitpunkt	Mittelwert
Intima-Media-Dicke zum Diagnose Zeitpunkt	35	Ja	0,108 ( $\pm 0,027$ )
	25	Nein	0,100 ( $\pm 0,025$ )

	N	Erhöhtes Albumin im Urin ein Jahr nach spezifischer Therapie	Mittelwert
Intima-Media-Dicke ein Jahr nach spezifischer Therapie	13	Ja	0,112 ( $\pm 0,026$ )
	47	Nein	0,107 ( $\pm 0,024$ )

**Tabelle 10:** Intima-Media-Dicke in Abhängigkeit zur Albuminurie zum Diagnose Zeitpunkt und ein Jahr nach spezifischer Therapie. Die Mittelwerte sind unter Angabe der Standardabweichung notiert.

Ein Jahr nach spezifischer Therapie sind die Unterschiede ebenfalls nicht signifikant ( $p = 0,203$ ). Auch hier zeigt die Untergliederung oben beschriebenes Bild.

### 3.2.4.5 Der Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren auf die Intima-Media-Dicke

Im Folgenden werden die relevanten Ergebnisse aus der Untersuchung der IMT in Bezug auf typische kardiovaskuläre Risikofaktoren aufgezeigt.

Der aktuelle Nikotinkonsum zeigt keinen signifikanten Einfluss auf die IMT-Werte zum Diagnose Zeitpunkt ( $p = 0,642$ ).

Auch die Aufschlüsselung in *packyears* zeigt keine signifikanten Differenzen der IMT-Mittelwerte. Es ist auf die geringe Anzahl der Patienten mit *packyears* im Bereich von 31 bis 50 Jahren hinzuweisen.

	N	Packyears	Mittelwert
<b>Intima-Media-Dicke zum Diagnose Zeitpunkt</b>	31	0	0,106 (± 0,025)
	9	1-10	0,106 (± 0,037)
	8	11-20	0,095 (± 0,012)
	7	21-30	0,099 (± 0,031)
	2	31-40	0,135 (± 0,016)
	3	41-50	0,097 (± 0,010)

**Tabelle 11:** Die Intima-Media-Dicke zum Diagnose Zeitpunkt in Abhängigkeit des gesamten Nikotinkonsums in *packyears*. Die Mittelwerte sind unter Angabe der Standardabweichung notiert.

Bei der Hypercholesterinämie zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied der IMT-Werte zum Diagnose Zeitpunkt zwischen normwertigen oder erhöhten Cholesterinspiegeln (0,111 cm versus 0,101 cm) mit einem Signifikanzniveau von  $p = 0,202$ . Auch ein Jahr nach spezifischer Therapie sind die Unterschiede mit einem  $p$  von 0,175 nicht signifikant.

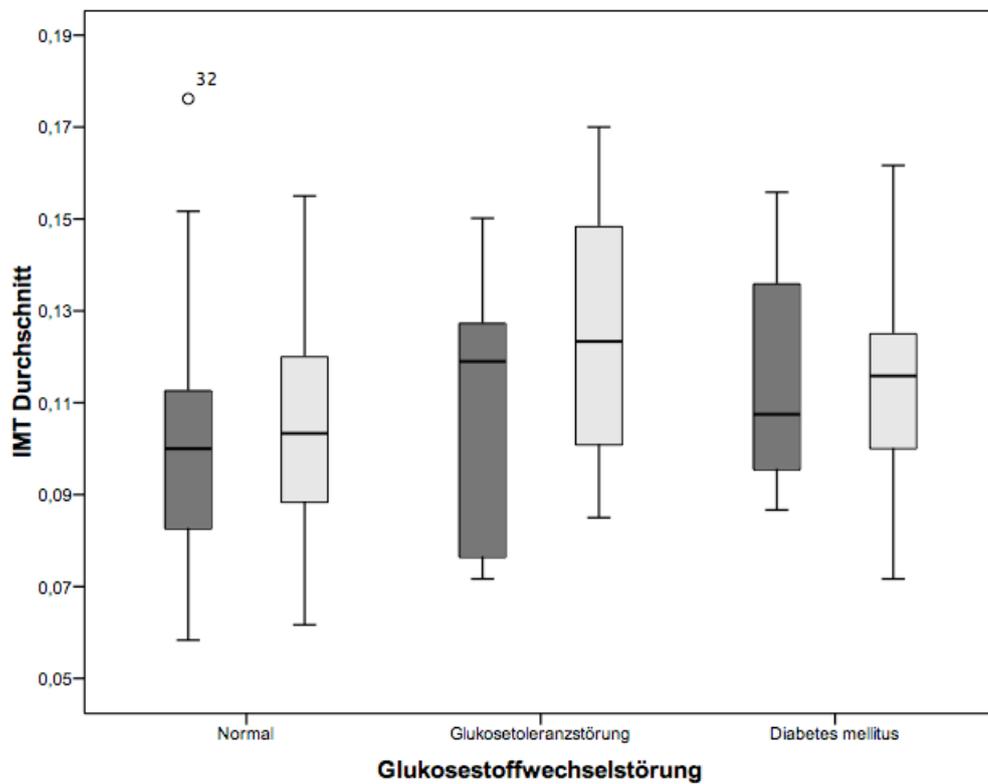
	N	Hypercholesterinämie	Mittelwert
<b>Intima-Media-Dicke zum Diagnose Zeitpunkt</b>	19	ja	0,111 (± 0,029)
	41	nein	0,101 (± 0,025)
<b>Intima-Media-Dicke ein Jahr nach spezifischer Therapie</b>	19	ja	0,115 (± 0,014)
	41	nein	0,107 (± 0,029)

**Tabelle 12:** Die Intima-Media-Dicke zum Diagnose Zeitpunkt und ein Jahr nach spezifischer Therapie in Abhängigkeit des Cholesterinspiegels. Die Mittelwerte sind unter Angabe der Standardabweichung notiert.

Die folgende Tabelle zeigt die IMT bei Glukosestoffwechselstörungen. Der Mittelwertvergleich anhand des T-Tests bestätigt die Annahme, dass ein manifester Diabetes mellitus im Vergleich zu einem normalen Glukosestoffwechsel zum Diagnose Zeitpunkt mit einseitig signifikant erhöhten Werten der IMT einhergeht ( $p = 0,099$ ). Ein Jahr nach spezifischer Therapie sind die Ergebnisse nicht signifikant jedoch ist die Tendenz feststellbar ( $p = 0,199$ ).

	N	Glukosestoffwechselstörung	Mittelwert
Intima-Media-Dicke zum Diagnose Zeitpunkt	40	Normal	0,100 ( $\pm$ 0,026)
	8	Glukosetoleranzstörung	0,108 ( $\pm$ 0,030)
	12	Diabetes mellitus	0,114 ( $\pm$ 0,024)
Intima-Media-Dicke ein Jahr nach spezifischer Therapie	40	Normal	0,105 ( $\pm$ 0,024)
	8	Glukosetoleranzstörung	0,125 ( $\pm$ 0,030)
	12	Diabetes mellitus	0,115 ( $\pm$ 0,025)

**Tabelle 13:** Intima-Media-Dicke in Bezug zu Glukosestoffwechselstörungen zum Diagnose Zeitpunkt und ein Jahr nach spezifischer Therapie. Die Mittelwerte sind unter Angabe der Standardabweichung notiert.



**Abbildung 8:** Die Intima-Media-Dicke in Bezug zu einer gestörten Glukosetoleranz beziehungsweise einem Diabetes mellitus zum Diagnose Zeitpunkt (dunkelgrau) und ein Jahr nach spezifischer Therapie (hellgrau).

### 3.2.5 Auswertung des Aldosteron im Detail

#### 3.2.5.1 Beobachtungen in den Subgruppen

Die Verlaufsanalyse des Aldosterons macht auf Grund des Aldosteronexzesses unter medikamentöser Therapie mit Spironolacton bei einer BAH, nur Sinn bei der Untergruppe des Aldosteron produzierenden Adenoms. Daher sind die folgenden Analysen nur bei dieser Gruppe und nur bei den Patienten, welche entsprechend operiert wurden durchgeführt worden. In dieser Gruppe ist zum Diagnose Zeitpunkt Aldosteron bei 89 % der Patienten über 100 ng/l erhöht. Ein Jahr nach spezifischer Therapie zeigen 72 % eine biochemische Komplettremission des primären Hyperaldosteronismus.

	N	Aldosteron produzierendes Adenom Mittelwert
Aldosteron zum Diagnose Zeitpunkt in ng/l	35	349,9 (± 254,1)
Aldosteron ein Jahr nach spezifischer Therapie in ng/l	36	73,2 (± 46,9)

**Tabelle 14:** Aldosteron im Verlauf vom Diagnose Zeitpunkt zu einem Jahr nach spezifischer Therapie in der Gruppe des Aldosteron produzierenden Adenoms. Die Mittelwerte sind unter Angabe der Standardabweichung notiert.

Hinsichtlich der Aldosteron Werte zeigen sich für die Auswertung nach Altersstufen und Geschlecht keine Gruppenunterschiede.

#### 3.2.5.2 Aldosteron und arterielle Hypertonie

Die Beurteilung der Blutdruckeinstellung weist zum Diagnose Zeitpunkt eine ausgeglichene Mittelwertverteilung über die vier Schweregrade auf. Ein Jahr nach spezifischer Therapie markieren höhere Aldosteron-Werte einen schlechter eingestellten Blutdruck. Zu beachten ist gleichwohl die relativ kleine Patientenzahl von einem Patienten bei der mittelschweren Hypertonie. Eine definitive Aussage erscheint hierdurch nicht möglich.

	N	Hypertonie Grad ein Jahr nach spezifischer Therapie	Mittelwert
Aldosteron ein Jahr nach spezifischer Therapie in ng/l	23	Normal	70,4 (± 42,3)
	10	Mild	64,4 (± 44,2)
	1	Mittel	191,0 (± 0,0)

**Tabelle 15:** Aldosteron ein Jahr nach spezifischer Therapie aufgetrennt nach den Hypertonie Schweregraden nach der WHO Klassifikation. Die Mittelwerte sind unter Angabe der Standardabweichung notiert.

### 3.2.5.3 Aldosteron und die Glukosestoffwechsellage

Wie anfangs beschrieben war beim Typ der BAH eine deutlich erhöhte Rate an Patienten mit Diabetes mellitus oder einer Glukosetoleranzstörung aufgefallen. Für die Auswertung des Aldosteron bezüglich der diabetogenen Stoffwechsellage muss diese Gruppe jedoch ausgeklammert werden. Zum Diagnosezeitpunkt sind die Mittelwerte des Aldosterons zwischen Glukosestoffwechselstörung und nicht diabetogener Stoffwechsellage ähnlich. Indes weisen ein Jahr nach spezifischer Therapie die diabetogenen Stoffwechsellagen und insbesondere Patienten mit einem Diabetes mellitus signifikant erhöhte Aldosteron-Werte auf ( $p=0,084$ ). Der Aldosteron-Mittelwert nimmt hier im Verlauf sogar zu.

	N	Glukosestoffwechselstörung	Mittelwert
Aldosteron zum Diagnose Zeitpunkt in ng/l	36	Normal	308,4 (± 357,3)
	8	Glukosetoleranzstörung	416,7 (± 269,8)
	12	Diabetes mellitus	319,2 (± 251,9)
Aldosteron ein Jahr nach spezifischer Therapie in ng/l	39	Normal	122,1 (± 113,5)
	7	Glukosetoleranzstörung	141,9 (± 60,5)
	12	Diabetes mellitus	377,6 (±464,0)

**Tabelle 16:** Aldosteron ein Jahr nach spezifischer Therapie aufgetrennt nach den Glukosestoffwechselstörungen. Die Mittelwerte sind unter Angabe der Standardabweichung notiert.

### 3.2.6 Auswertung des Albumins im Urin im Detail

#### 3.2.6.1 Unterschiede in den Subgruppen

Der Albumin-Mittelwert des Spontan- als auch des Sammelurins ist bei der ersten Visite stark erhöht. So weisen 58 % ein erhöhtes Albumin im Urin auf.

Hingegen zeigen bei der zweiten Visite nur noch 21 % ein erhöhtes Albumin im Urin.

Patienten mit APA haben eine stärker ausgeprägte Albuminurie im Vergleich zu Patienten mit BAH. Jedoch besteht keine Signifikanz ( $p = 0,807$ ). Im Verlauf ist der Mittelwert bei dem APA jedoch zumindest bei einseitiger Signifikanz-Betrachtung niedriger ( $p = 0,076$ ) als bei der BAH.

	N	Subtyp	Mittelwert
<b>Albumin im Urin zum Diagnose Zeitpunkt in mg/dl</b>	38	Aldosteron produzierendes Adenom	33,3 ( $\pm 161,2$ )
	21	Bilaterale adrenale Hyperplasie	25,1 ( $\pm 52,9$ )
<b>Albumin im Urin ein Jahr nach spezifischer Therapie in mg/dl</b>	38	Aldosteron produzierendes Adenom	1,8 ( $\pm 2,5$ )
	21	Bilaterale adrenale Hyperplasie	9,3 ( $\pm 18,2$ )

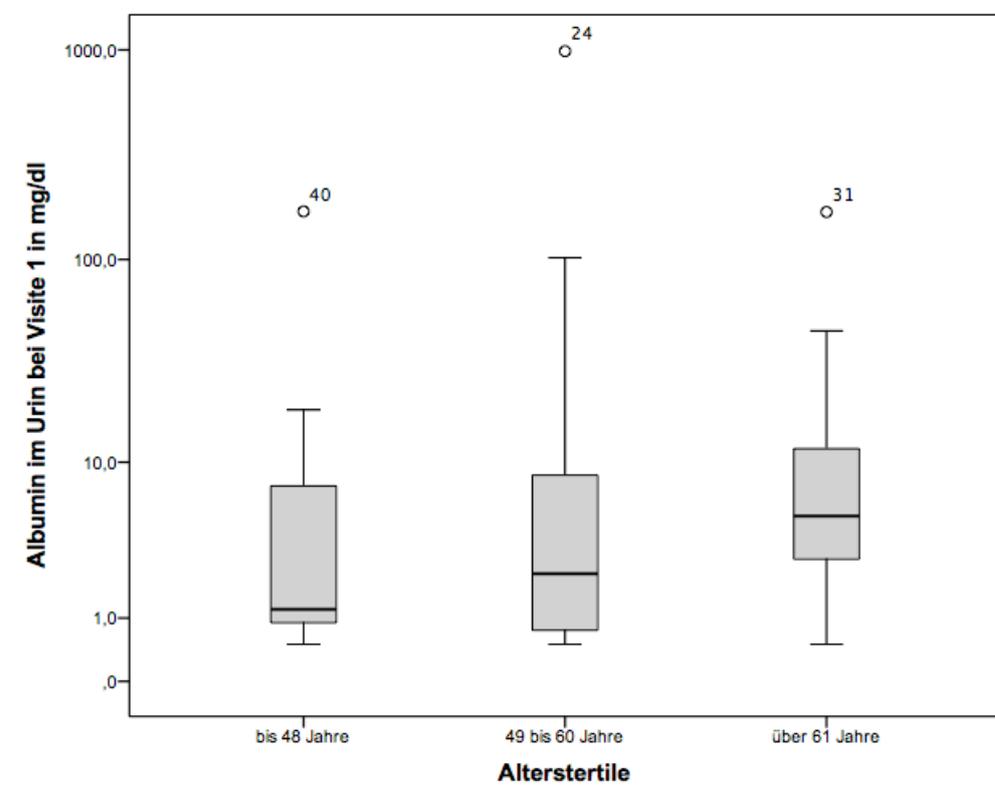
**Tabelle 17:** Albumin im Urin zum Diagnose Zeitpunkt und ein Jahr nach spezifischer Therapie in mg/dl, aufgetrennt nach den Subtypen Aldosteron produzierendes Adenom und Bilaterale adrenale Hyperplasie. Die Mittelwerte sind unter Angabe der Standardabweichung notiert.

Analog zur Beurteilung der Altersabhängigkeit bei der IMT erfolgt hier die Auswertung der Altersabhängigkeit für die Albuminurie. In der Auswertung der über und unter 50-Jährigen stellt sich das Albumin im Urin relativ unbeeinflusst vom Alter dar, im Gegensatz zur IMT. Die Unterschiede im Alter sind nicht signifikant. Das Albumin im Urin bei den über 50-Jährigen ist zum Diagnosezeitpunkt bei 40,4 mg/dl im Mittelwert und bei den unter 50-Jährigen bei 13,4 mg/dl ( $p = 0,453$ ); Analog dazu ein Jahr nach spezifischer Therapie: Bei den über 50-Jährigen bei 5,4 mg/dl und bei den unter 50-jährigen bei 2,8 mg/dl ( $p = 0,421$ ).

Ebenso stellt sich dies in der Perzentilen Auswertung dar. Auch hier kommt wohl die hohe Standardabweichung, bedingt durch die zum Teil starken Ausreißer der Albumin Messwerte, zu tragen. Auf Grund dieser Tatsache ist das Albumin im Urin in Abhängigkeit der Altersgruppen im Schaubild logarithmisch aufgetragen. Darüber hinaus scheint eine vorwiegende Betrachtung des Median sinnvoll. Berücksichtigt man dies, ist zu Beginn der Studie ein Anstieg des Albumins mit dem Alter zu verzeichnen. Bei Visite zwei gleichen sich die Albumin Werte an. Der Altersunterschied scheint in den Hintergrund zu rücken.

	N	Alter	Mittelwert
Albumin im Urin zum Diagnose Zeitpunkt in mg/dl	19	Bis 48 Jahre	13,4 (± 38,5)
	20	48 bis 60 Jahre	59,2 (± 219,4)
	20	Über 61 Jahre	17,1 (± 38,3)
Albumin im Urin ein Jahr nach spezifischer Therapie in mg/dl	19	Bis 48 Jahre	3,1 (± 8,8)
	20	48 bis 60 Jahre	4,2 (± 12,4)
	20	Über 61 Jahre	6,1 (± 13,3)

**Tabelle 18:** Albumin im Urin zum Diagnose Zeitpunkt und ein Jahr nach spezifischer Therapie, aufgetrennt nach Altersgruppe. Die Mittelwerte sind unter Angabe der Standardabweichung notiert.



**Abbildung 9:** Logarithmische Darstellung des Albumins im Urin nach Altersgruppe zum Diagnose Zeitpunkt.

Die IMT zeigte eine deutliche Dependenz vom Geschlecht. Auf das Albumin hat die Geschlechterzugehörigkeit hingegen keine signifikante Auswirkung, weder bei der ersten, noch bei der zweiten Visite ( $p = 0,313$  zum Diagnose Zeitpunkt;  $p = 0,765$  ein Jahr nach spezifischer Therapie).

	N	Geschlecht	Mittelwert
Albumin im Urin zum Diagnose Zeitpunkt in mg/dl	42	Männlich	13,4 (± 31,0)
	17	Weiblich	73,8 (± 238,5)
Albumin im Urin ein Jahr nach spezifischer Therapie in mg/dl	42	Männlich	4,8 (± 12,3)
	17	Weiblich	3,8 (± 9,3)

**Tabelle 19:** Albumin im Urin zum Diagnose Zeitpunkt und ein Jahr nach spezifischer Therapie, aufgetrennt nach Geschlecht. Die Mittelwerte sind unter Angabe der Standardabweichung notiert.

Die Reversibilität einer Albuminurie wird durch die Prüfung des Einflusses des Ausgangswertes des Albumins im Urin zum Diagnosezeitpunkt und der entsprechenden Zuordnung zu den Werten ein Jahr nach spezifischer Therapie beurteilt. Wie nicht anders zu erwarten, wird hier eine hohe Signifikanz für den Einfluss des Albumin-Wertes zum Diagnose Zeitpunkt auf den Wert ein Jahr nach spezifischer Therapie erreicht ( $p = 0,022$ ).

	Erhöhtes Albumin im Urin zum Diagnose Zeitpunkt	Mittelwert
Albumin im Urin ein Jahr nach spezifischer Therapie in mg/dl	Ja	7,0 (± 14,6)
	Nein	1,0 (± 1,1)

**Tabelle 20:** Albumin im Urin zum Diagnose Zeitpunkt im Verhältnis zum Albumin im Urin ein Jahr nach spezifischer Therapie. Die Mittelwerte sind unter Angabe der Standardabweichung notiert.

### 3.2.6.2 Zusammenhang des Albumins im Urin mit dem Blutdruck

Bei der ersten Visite zeigen sich in der Tendenz bei erhöhtem Blutdruck auch erhöhte Mittelwerte des Albumins im Urin ( $p = 0,503$ ). Bei der zweiten Visite ist ebenso eine Tendenz zu niedrigeren Albumin-Werten bei gut eingestelltem Blutdruck zu erkennen ( $p = 0,419$ ).

	N	Blutdruck unter 135/85 mmHg zum Diagnose Zeitpunkt	Mittelwert
Albumin im Urin zum Diagnose Zeitpunkt in mg/dl	10	ja	5,0 (± 7,3)
	47	nein	36,4 (± 146,2)

**Tabelle 21:** Albumin im Urin zum Diagnose Zeitpunkt im Verhältnis zum Blutdruck zum Diagnose Zeitpunkt. Die Mittelwerte sind unter Angabe der Standardabweichung notiert.

	N	Blutdruck unter 140/90 mmHg ein Jahr nach spezifischer Therapie	Mittelwert
Albumin im Urin ein Jahr nach spezifischer Therapie in mg/dl	29	ja	3,4 (± 10,1)
	27	nein	5,9 (± 13,3)

**Tabelle 22:** Albumin im Urin ein Jahr nach spezifischer Therapie im Verhältnis zum Blutdruck ein Jahr nach spezifischer Therapie. Die Mittelwerte sind unter Angabe der Standardabweichung notiert.

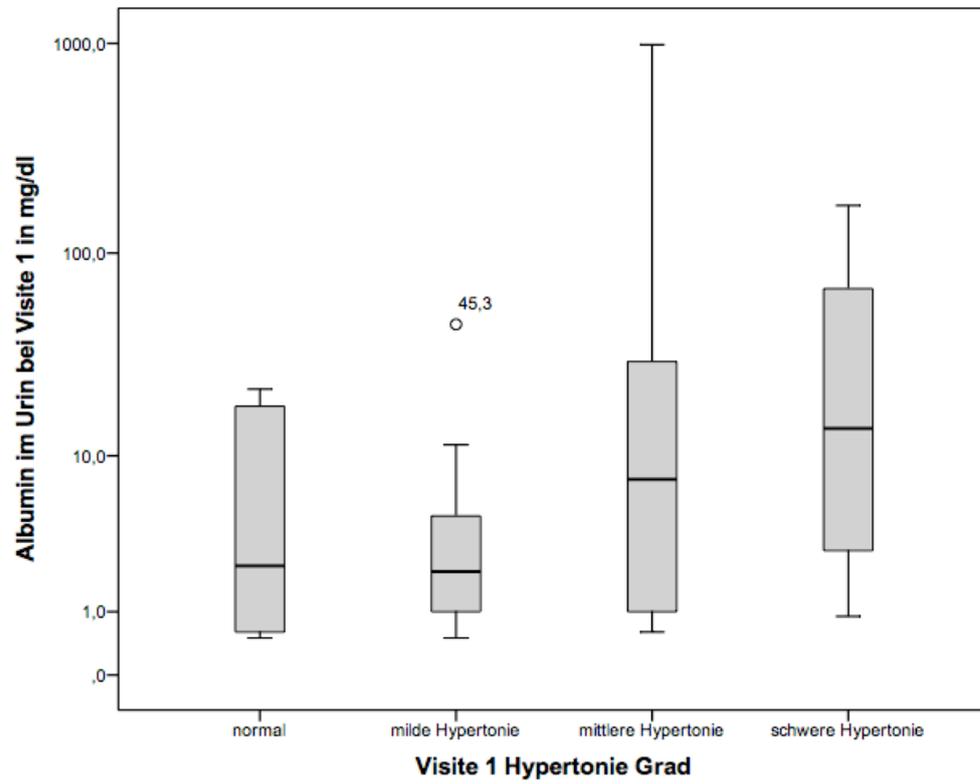
Zur genaueren Differenzierung ist nochmals die Auftragung nach Hypertonie Schweregraden vorgenommen worden und zur Verdeutlichung im Diagramm logarithmisch dargestellt. Zum Diagnose Zeitpunkt sind die Unterschiede der Albumin-Werte zwischen normal eingestellten Blutdruckwerten und dem Hypertonie Grad zwei sowie drei nicht signifikant. Ein Jahr nach spezifischer Therapie hingegen zeigt sich für den Hypertonie Grad zwei eine einseitige ( $p = 0,086$ ) und für den Hypertonie Grad drei eine zweiseitige Signifikanz ( $p = 0,000$ ).

	N	Hypertonie Grad zum Diagnose Zeitpunkt	Mittelwert
Albumin im Urin zum Diagnose Zeitpunkt in mg/dl	13	Normal	8,2 (± 8,9)
	27	Mild	4,7 (± 8,6)
	13	Mittel	101,9 (± 270,5)
	4	Schwer	50,9 (± 79,5)

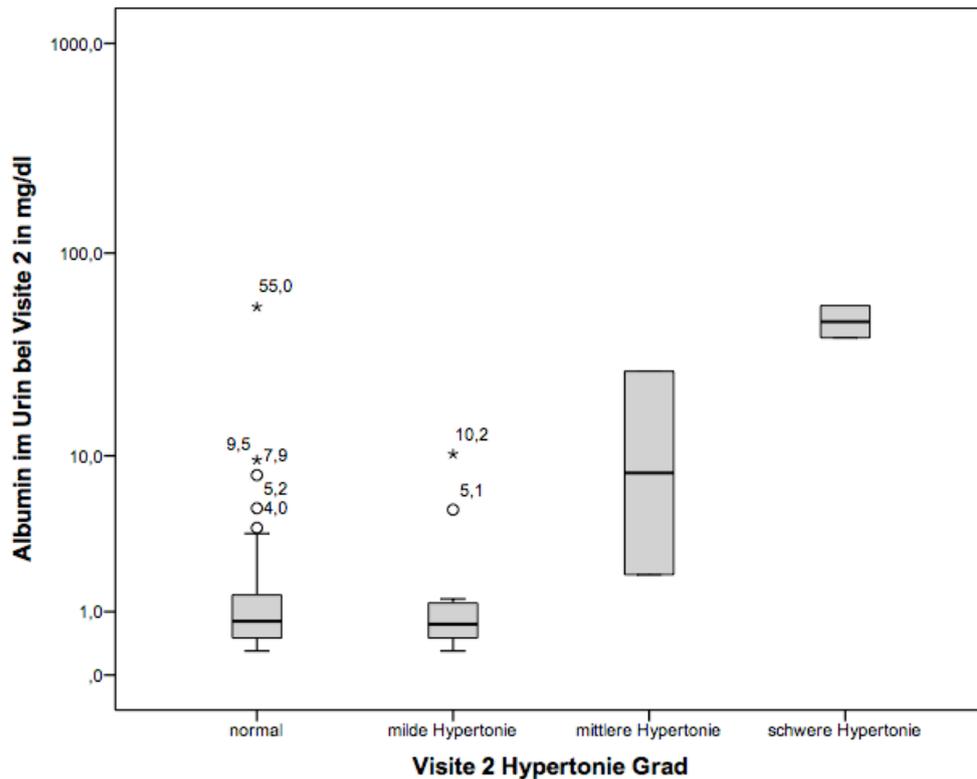
**Tabelle 23:** Albumin im Urin zum Diagnose Zeitpunkt im Verhältnis zum Grad der Hypertonie nach der WHO Klassifikation zum Diagnose Zeitpunkt. Die Mittelwerte sind unter Angabe der Standardabweichung notiert.

	N	Hypertonie Grad ein Jahr nach spezifischer Therapie	Mittelwert
Albumin im Urin ein Jahr nach spezifischer Therapie in mg/dl	40	Normal	2,9 (± 8,8)
	12	Mild	1,9 (± 2,9)
	2	Mittel	14,4 (± 17,5)
	2	Schwer	47,4 (± 11,9)

**Tabelle 24:** Albumin im Urin ein Jahr nach spezifischer Therapie im Verhältnis zum Grad der Hypertonie nach der WHO Klassifikation ein Jahr nach spezifischer Therapie. Die Mittelwerte sind unter Angabe der Standardabweichung notiert.



**Abbildung 10:** Logarithmische Auftragung des Albumins im Urin und des Hypertonie Grades nach der WHO Klassifikation zum Diagnose Zeitpunkt.



**Abbildung 11:** Logarithmische Auftragung des Albumins im Urin und des Hypertonie Grades nach der WHO Klassifikation ein Jahr nach spezifischer Therapie.

### 3.2.6.3 Zusammenhänge zwischen Albumin im Urin und Aldosteron

Wie bereits bei der separaten Analyse des Aldosteron ist im Folgenden allein der Subtyp des Aldosteron produzierenden Adenoms untersucht worden. Zum Diagnose Zeitpunkt zeigen die Aldosteron-Werte in Bezug zur Albuminurie keine signifikanten Unterschiede des Mittelwerts. Der p-Wert liegt bei 0,651.

Bei der zweiten Visite geht ein normwertiges Aldosteron unter 100 ng/l, immerhin in der Tendenz, mit niedrigeren Werten des Albumins im Urin einher ( $p = 0,535$ ).

	N	Aldosteron unter 100 ng/l zum Diagnose Zeitpunkt	Mittelwert
Albumin im Urin zum Diagnose Zeitpunkt in mg/dl	4	Ja	0,9 ( $\pm 0,3$ )
	28	Nein	43,8 ( $\pm 185,1$ )

**Tabelle 25:** Albumin im Urin zum Diagnose Zeitpunkt und Aldosteron-Werte zum Diagnose Zeitpunkt. Die Mittelwerte sind unter Angabe der Standardabweichung notiert.

	N	Aldosteron unter 100 ng/l ein Jahr nach spezifischer Therapie	Mittelwert
Albumin im Urin ein Jahr nach spezifischer Therapie in mg/dl	25	Ja	1,1 (± 2,7)
	10	Nein	2,3 (± 2,4)

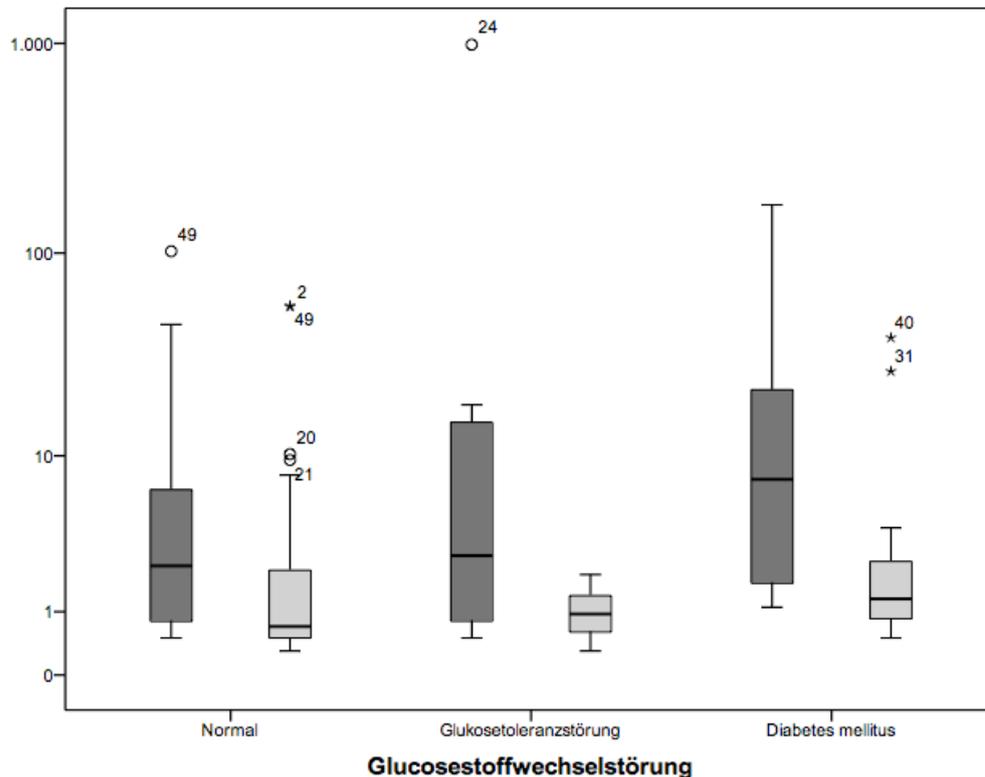
**Tabelle 26:** Albumin im Urin ein Jahr nach spezifischer Therapie und Aldosteron-Werte ein Jahr nach spezifischer Therapie. Die Mittelwerte sind unter Angabe der Standardabweichung notiert.

### 3.2.6.4 Albumin im Urin und die kardiovaskulären Risikofaktoren

Als nächstes soll der Zusammenhang mit einer Glukosestoffwechselstörung erörtert werden. Die Albumin-Werte zeigen einen hoch signifikanten Unterschied zwischen einer regelrechten Glukosestoffwechsellage und einem Diabetes mellitus zum Diagnose Zeitpunkt an ( $p = 0,016$ ) sowie eine starke Angleichung der Werte hin zu einem Jahr nach spezifischer Therapie.

	N	Glukosestoffwechselstörung	Mittelwert
Albumin im Urin zum Diagnose Zeitpunkt in mg/dl	39	Normal	8,4 (± 18,0)
	8	Glukosetoleranzstörung	128,0 (±346,8)
	12	Diabetes mellitus	37,4 (± 65,8)
Albumin im Urin ein Jahr nach spezifischer Therapie in mg/dl	40	Normal	4,5 (± 12,2)
	8	Glukosetoleranzstörung	1,0 (± 0,6)
	11	Diabetes mellitus	7,1 (13,1)

**Tabelle 27:** Albumin im Urin und Glukosestoffwechselstörungen zum Diagnose Zeitpunkt und ein Jahr nach spezifischer Therapie. Die Mittelwerte sind unter Angabe der Standardabweichung notiert.



**Abbildung 12:** Logarithmische Auftragung von Albumin im Urin in mg/dl in Bezug zu den Glucosetoffwechselstörungen zum Diagnose Zeitpunkt (dunkelgrau) und Ein Jahr nach spezifischer Therapie (hellgrau).

Bezüglich den weiteren untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren, namentlich Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und Nikotinkonsum fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Vergleichsgruppen. Auch die Auftragung des Nikotinkonsums in *packyears* zeigte keine relevanten Unterschiede.

### 3.3 Korrelations- und Regressionsanalyse

#### 3.3.1 Paarung

Es folgt eine Übersicht untersuchter Parameter mit Paarung vom Diagnose Zeitpunkt zu einem Jahr nach spezifischer Therapie mit der jeweiligen Korrelations- und Signifikanzangabe.

Die IMT vom Diagnose Zeitpunkt korreliert schwach mit der einem Jahr nach spezifischer Therapie (Korrelation nach Pearson: 0,463 und nach Spearman:

0,482;  $p = 0,000$ ). In der linearen Regressionsanalyse erhält man ein Bestimmtheitsmaß von  $R\text{-Quadrat} = 0,214$ , so dass von einem ordentlichem Varianzanteil der IMT zum Diagnose Zeitpunkt auf die IMT ein Jahr nach spezifischer Therapie ausgegangen werden kann. Das heißt, dass die Prädiktorvariable (IMT zum Diagnose Zeitpunkt) 21 % der Kriteriumsvariablen (IMT ein Jahr nach spezifischer Therapie) erklären kann. Die ANOVA Varianzanalyse zeigt zudem eine Signifikanz an (F-Test  $p = 0,000$ ). In der Zusammenschau ist die Vorhersage des Endwertes durch den Ausgangswert relevant.

	Mittelwert	Standardfehler Mittelwert	Korrelation	Sig.
Intima-Media-Dicke zum Diagnose Zeitpunkt	0,104	0,003	0,463	0,000
Intima-Media-Dicke ein Jahr nach spezifischer Therapie	0,110	0,003		

**Tabelle 28:** Korrelationsübersicht der Intima-Media-Dicke.

Der systolische Blutdruck vom Zeitpunkt der Diagnose korreliert mäßig mit dem systolischen Blutdruck einem Jahr nach spezifischer Therapie ( $r = 0,327$ ;  $p = 0,016$ ). Die diastolischen Blutdruckwerte weisen eine leicht höhere Korrelation auf.

	Mittelwert	Standardfehler Mittelwert	Korrelation	Sig.
24h Blutdruckmessung systolisch zum Diagnose Zeitpunkt in mmHg	145,4	2,2	0,327	0,016
24h Blutdruckmessung systolisch ein Jahr nach spezifischer Therapie in mmHg	134,3	2,6		
24h Blutdruckmessung diastolisch zum Diagnose Zeitpunkt in mmHg	91,2	1,5	0,350	0,010
24h Blutdruckmessung diastolisch ein Jahr nach spezifischer Therapie in mmHg	83,3	1,7		

**Tabelle 29:** Korrelationsübersicht des systolischen und diastolischen Blutdrucks zum Diagnose Zeitpunkt und ein Jahr nach spezifischer Therapie.

Die Korrelation für die Paarung des Albumins im Urin als auch des Aldosterons ist deutlich niedriger.

	Mittelwert	Standardfehler Mittelwert	Korrelation	Sig.
Albumin im Urin bei zum Diagnose Zeitpunkt in mg/dl	30,4	17,3	0,148	0,267
Albumin im Urin ein Jahr nach spezifischer Therapie in mg/dl	4,5	1,5		
Aldosteron-Konzentration zum Diagnose Zeitpunkt in ng/l nur APA	235,6	30,7	0,154	0,254
Aldosteron-Konzentration ein Jahr nach spezifischer Therapie in ng/l nur APA	177,4	32,5		

**Tabelle 30:** Korrelationsübersicht des Albumins im Urin sowie der Aldosteron-Konzentration zum Diagnose Zeitpunkt und ein Jahr nach spezifischer Therapie mit Korrelation und Signifikanzangabe.

### 3.3.2 Analyse der Intima-Media-Dicke

Die Untersuchung der Korrelation der IMT ein Jahr nach spezifischer Therapie mit dem Albumin im Sammelurin ein Jahr nach spezifischer Therapie ergibt eine positive Korrelation, die jedoch nicht signifikant ist ( $r = 0,189$ ;  $p = 0,144$ ). Eine Regressionsanalyse erscheint auf Grund der geringen Signifikanz und der schlechten Korrelation anderer Parameter nicht sinnvoll.

### 3.3.3 Analyse der Albuminurie

Vergleicht man zuerst die Parameter bei der ersten Visite miteinander, erkennt man, dass das Albumin im Sammelurin sowie das im Spontanurin mäßig mit dem systolischen und diastolischen Blutdruck bei der ersten Visite korrelieren.

		Albumin im Sammelurin zum Diagnose Zeitpunkt
24h Blutdruckmessung systolisch zum Diagnose Zeitpunkt	Pearson-Korrelation	0,261
	Sig. (2-seitig)	0,054
24h Blutdruckmessung diastolisch zum Diagnose Zeitpunkt	Pearson-Korrelation	0,276
	Sig. (2-seitig)	0,041
		Albumin im Urin zum Diagnose Zeitpunkt
24h Blutdruckmessung systolisch zum Diagnose Zeitpunkt	Pearson-Korrelation	0,242
	Sig. (2-seitig)	0,069
24h Blutdruckmessung diastolisch zum Diagnose Zeitpunkt	Pearson-Korrelation	0,264
	Sig. (2-seitig)	0,047

**Tabelle 31:** Korrelationstabelle des Albumins im Urin sowie des Sammelurins mit dem Blutdruck zum Diagnose Zeitpunkt.

Bei der zweiten Visite ist eine stärkere Korrelation sowohl des Albumins im Sammelurin als auch des im Spontanurin mit dem systolischen und diastolischen Blutdruck gegeben.

		<b>Albumin im Sammelurin ein Jahr nach spezifischer Therapie</b>
<b>24h Blutdruckmessung systolisch ein Jahr nach spezifischer Therapie</b>	Pearson-Korrelation	0,585
	Sig. (2-seitig)	0,000
<b>24h Blutdruckmessung diastolisch ein Jahr nach spezifischer Therapie</b>	Pearson-Korrelation	0,603
	Sig. (2-seitig)	0,000
		<b>Albumin im Urin ein Jahr nach spezifischer Therapie</b>
<b>24h Blutdruckmessung systolisch ein Jahr nach spezifischer Therapie</b>	Pearson-Korrelation	0,492
	Sig. (2-seitig)	0,000
<b>24h Blutdruckmessung diastolisch ein Jahr nach spezifischer Therapie</b>	Pearson-Korrelation	0,490
	Sig. (2-seitig)	0,000

**Tabelle 32:** Korrelationstabelle des Albumins im Urin sowie des Sammelurins mit dem Blutdruck ein Jahr nach spezifischer Therapie.

Die Regressionsanalyse für die Albuminurie im Spontanurin und den systolischen Blutdruck bei der zweiten Visite, weist einen mäßigen Varianzanteil des R-Quadrat von 0,242 auf. Die ANOVA-Varianzanalyse markiert einen signifikanten F-Test ( $p = 0,000$ ). Für den diastolischen Blutdruck erhält man ein Jahr nach spezifischer Therapie ähnliche Werte (R-Quadrat = 0,240).

Führt man eine Regressionsanalyse mit dem systolischen Blutdruck ein Jahr nach spezifischer Therapie als Kriteriumsvariable und dem Albumin im Urin zum Diagnose Zeitpunkt als Prädiktorvariable durch, zeigt sich eine gute Korrelation ( $r = 0,621$ ; R-Quadrat = 0,385). Das Albumin im Urin bei der ersten Visite kann somit 38,5 % des systolischen Blutdrucks bei der zweiten Visite definieren. Der diastolische Blutdruck hat sogar einen höheren Varianzanteil ( $r = 0,627$ ; R-Quadrat = 0,394).

Weiter ist eine gute Korrelation des Albumins im Urin mit der Aldosteron-Konzentration bei der zweiten Visite feststellbar - ausgewertet für den Subtyp des APA.

		<b>Aldosteron-Konzentration ein Jahr nach spezifischer Therapie</b>
<b>Albumin im Urin ein Jahr nach spezifischer Therapie</b>	Pearson-Korrelation	0,472
	Sig. (2-seitig)	0,000

**Tabelle 33:** Korrelationstabelle des Albumins im Urin und Aldosteron-Konzentration ein Jahr nach spezifischer Therapie bei dem Aldosteron produzierenden Adenoms.

### 3.3.4 Analyse der arteriellen Hypertonie

Über die mit dem Albumin im Urin beschriebene Korrelation hinaus ist für den Blutdruck, zumindest ein Jahr nach spezifischer Therapie, eine gute Korrelation mit der Aldosteron-Konzentration ein Jahr nach spezifischer Therapie bei dem Subtyp des APA festzustellen. Auch die Regressionsanalyse zeigt einen guten Varianzanteil an. Für den systolischen Blutdruck gilt: R-Quadrat = 0,198 ( $p = 0,001$ ). Für die Regressionsanalyse bei dem diastolischen Blutdruck gilt: R-Quadrat = 0,124 ( $p = 0,008$ ).

		<b>Aldosteron-Konzentration ein Jahr nach spezifischer Therapie</b>
<b>24h Blutdruckmessung systolisch ein Jahr nach spezifischer Therapie</b>	Pearson-Korrelation	0,445
	Sig. (2-seitig)	0,001
<b>24h Blutdruckmessung diastolisch ein Jahr nach spezifischer Therapie</b>	Pearson-Korrelation	0,352
	Sig. (2-seitig)	0,008

**Tabelle 34:** Korrelationstabelle Blutdruck und Aldosteron-Konzentration ein Jahr nach spezifischer Therapie bei dem Aldosteron produzierenden Adenom.

### 3.3.5 Multiple Regressionsanalyse

Betrachtet man nun für die multiple Regressionsanalyse die Parameter: Alter, IMT, den systolischen und diastolischen Blutdruck sowie das Albumin im Urin (alle zum Diagnose Zeitpunkt), ergibt sich eine Modellgleichung. Diese Modellgleichung weist eine Korrelation von 0,554 mit der Kriteriumsvariablen IMT ein Jahr nach spezifischer Therapie auf. Die Modellgleichung kann mit seinem Bestimmtheitsmaß 31 % der Kriteriumsvariablen aufklären. Das korrigierte R-Quadrat, also der erwartungsgetreue Wert für die

Populationsschätzung, liegt bei 0,272. Die Vorhersage wird signifikant ( $F = 4,517$ ;  $p = 0,002$ ). Allerdings zeigen die Partialregressionskoeffizienten, dass nur die IMT zum Diagnose Zeitpunkt ( $p = 0,022$ ), sowie das Alter ( $p = 0,050$ ) einen signifikanten Beitrag zur Klärung der Varianz aufweisen. Das Albumin im Urin bei der ersten Visite verfehlt die Signifikanz mit einem p-Wert von 0,051 knapp.

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	t	Sig.
	B	Standardfehler	Beta		
(Konstante)	0,082	0,031		2,695	0,010
Alter	0,001	0,000	0,273	2,004	0,050
Albumin im Urin zum Diagnose Zeitpunkt	4,497E-5	0,000	0,243	1,997	0,051
24h Blutdruckmessung systolisch zum Diagnose Zeitpunkt	5,394E-6	0,000	0,003	0,022	0,983
24h Blutdruckmessung diastolisch zum Diagnose Zeitpunkt	0,000	0,000	-0,171	-1,090	0,281
IMT Durchschnitt zum Diagnose Zeitpunkt	0,286	0,121	0,300	2,361	0,022

**Tabelle 35:** Koeffiziententabelle der multiplen Regression.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Diskussion der erhobenen Daten und der statistischen Auswertung**

#### **4.1.1 Epidemiologie und Patientenkollektiv**

Die Patientenzahl ist mit 60 Patienten für eine prospektive Studie auf dem Gebiet des primären Hyperaldosteronismus mit Einbezug der IMT im Vergleich zu anderen Studien relativ groß (69). Die anteilmäßig vermehrte Akquirierung von Männern ist mit anderen Studien auf diesem Gebiet vergleichbar (11). Hierdurch ist jedoch, besonders auch in Bezug auf die Altersdifferenz von beinahe zehn Jahren zwischen den Geschlechtern, die Aussagekraft bezüglich Unterschieden in der IMT und deren Entwicklung stark eingeschränkt. Als Ursachen für den geringeren Prozentsatz an Frauen mit primärem Hyperaldosteronismus wäre unter anderem der protektive Effekt des Östrogens auf das kardiovaskuläre System zu sehen, wodurch das klinische Erscheinungsbild gemindert und somit die Erkennungsrate kleiner sein könnte (70-73).

Die Verteilung der Subtypen mit 65 % der Patienten mit einem APA und 35 % mit einer BAH ist vergleichbar mit der in der Literatur beschriebenen Aufteilung in die Typen APA und BAH nach Einführung der selektiven Nebennierenvenenkatheterisierung als Goldstandard zur Differenzierung zwischen einem APA und einer BAH (51, 74, 75).

#### **4.1.2 Hauptergebnisse**

Diese Studie zeigt erstens, dass bei den meisten Patienten eine gute Blutdruckregulation beim primären Hyperaldosteronismus, unabhängig vom Subtyp, erreicht werden kann.

Zweitens, dass es bezüglich der IMT der Arteria carotis communis zu Studienbeginn keine Unterschiede zwischen den Subtypen – also dem APA und der BAH – gibt und auch hinsichtlich der Progression während des

Untersuchungszeitraums keine signifikanten Abweichungen zu erkennen sind. Eine Quantifizierung des Erfolgs der Therapie kann von einem makroangiopathischen Standpunkt aus nicht beurteilt werden, da die IMT im Laufe des ersten Jahres in der Tendenz zunimmt. Es wird nahegelegt, dass bezüglich der Entwicklung der IMT keine Therapie Vorteile im Sinne eines früheren oder verstärkten Ansprechens aufzuweisen hat. Nichtsdestotrotz gibt die Auswertung der medianen IMT bei den Patientinnen Anlass zur Hoffnung, dass auch die Endothelmorphologie und -funktion reversibel ist.

Drittens: Betrachtet man die Albuminurie als mikroangiopathischen Marker, ist eine deutliche Verbesserung unter Therapie feststellbar. Dies bekräftigt die Daten von Bianchi et al. aus dem Jahre 2005 (47). In Hinblick auf die Entwicklung in den Untergruppen findet sich bei dem APA ein stärkerer Rückgang der Mikroalbuminurie, welche mit einer zu evaluierenden diabetischen Stoffwechsellage zusammenhängen könnten.

Viertens: Bei Patientin mit APA kann in den meisten Fällen eine biochemische Remission erreicht werden. Interessanterweise zeigen diese Patienten häufig auch niedrigere Albuminwerte als die Patienten mit BAH. Vielfach finden sich sogar Werte im Normbereich ein Jahr nach spezifischer Therapie.

Während die Veränderungen der IMT nicht von der Subtypenzugehörigkeit beeinflusst werden, sind sie abhängig von dem Ausgangswert der IMT sowie von der Blutdruckeinstellung im Beobachtungszeitraum. Darüber hinaus sind zwei, zumindest in dieser Analyse zusammenhängende, unbeeinflussbare Risikofaktoren für die IMT entscheidend, nämlich das Geschlecht und das Alter. Diese Parameter sind entscheidender als beeinflussbare Faktoren wie Nikotinkonsum, Hypercholesterinämie oder Hypertriglyceridämie.

#### **4.1.3 Relevanz der Intima-Media Dicke für kardiovaskuläre Erkrankungen**

Das Verfahren der IMT-Messung per Sonographie wird - wie in unserem Falle - herangezogen zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos eines Patienten (41-43). Eine hier sonographisch detektierbare Veränderung, im Sinne einer Plaque Bildung oder Atherosklerose, kann schon Jahre vor einem

kardiovaskulärem Ereignis sichtbar und messbar sein. Somit ist die IMT-Messung ein diagnostisches Verfahren der Primär- oder Sekundärprävention. Wie in der Einleitung beschrieben ist jedoch für die Aussagekraft der Messung ein standardisiertes Verfahren, wie auch die Differenzierung zwischen der IMT im Bereich der ACC und der ACI, entscheidend.

Ebenso wie der Framingham-Risk-Score, welcher versucht das 10-Jahres Risiko für ein kardio- und cerebrovaskuläres Ereignis anhand des Alters, des Gesamtcholesterinspiegels, des HDL-Cholesterins, des Nikotinkonsums sowie des Blutdrucks abzuschätzen, dient die IMT als Surrogatmarker. So zeigte etwa die PARC Studie (76) eine signifikante Korrelation zwischen der IMT und dem Framingham-Risk-Score. Des Weiteren wurde in der PARC Studie jedoch auch auf den inkrementellen Nutzen der IMT hingewiesen. Gerade im Bereich des mittleren Risikos – laut Framingham-Risk-Score – sowie im jüngeren Patientenkollektiv dient die Messung der IMT einer genaueren, beziehungsweise zusätzlichen, Risikostratifizierung. So wurde etwa von Seiten der ESCG (European Society of Cardiology Guidelines) der Nutzen eines IMT-Screenings diskutiert.

#### **4.1.4 Studienlage zur Intima-Media-Dicke bei Hyperaldosteronismus**

Vorweg möchte ich als Vergleichspunkt die Studie von Lorenz et al. aus dem Jahr 2007 heranziehen (77). Hier zeigte eine IMT-Zunahme von 0,1 Millimeter eine 13 % bis 18 % Zunahme der Wahrscheinlichkeit eines zerebrovaskulären Insult. Wenn man nun die mittlere Zunahme der IMT unserer Studie innerhalb des ersten Jahres betrachtet, nämlich 0,052 Millimeter, wird deutlich in welcher Größenordnung die Zunahme der IMT bei unseren Patienten zu sehen ist, und vor allem, mit welchen gravierenden Risiken diese einhergeht.

Die in unserer Studie tendenziell dargelegte Zunahme der IMT von der ersten zur zweiten Visite steht im Widerspruch zu der Studie von Lin et al. aus dem Jahre 2012 (69), bei der eine signifikante Abnahme der IMT von 0,64 mm auf 0,59 mm ein Jahr nach einer Adrenalektomie festzustellen war ( $p = 0,014$ ). Hier

waren jedoch nur Patienten mit APA eingeschlossen worden. Außerdem war die Patientenanzahl mit 20 Patienten deutlich geringer. Darüber hinaus ist ein anderer soziokultureller Hintergrund mit Rekrutierung der Patienten aus der *Taiwan Primary Aldosteronism Investigation (TAIPAI) database* gegeben. Das durchschnittliche Alter der Patienten in der Studie von Lin et. al lag mit 46 Jahren deutlich unter dem unserer Studie von 54 Jahren. Die Aufteilung auf die Geschlechter lag nahezu bei 50 %. In unserem Patientenkollektiv waren es 28 % Frauen zu 72 % Männern. Außerdem ist die anamnestische Dauer des Hypertonus mit durchschnittlich 6,9 Jahren etwa halb so lang wie in unserer Studienpopulation. Aufgrund dieser Tatsachen sind die Studien nicht voll vergleichbar.

#### **4.1.5 Übereinstimmungen und Gegensätze**

Dennoch möchte ich im Folgenden versuchen durch Angleichung oder getrennte Untersuchung einzelner Gruppen die Ergebnisse der Studie von Lin et al. und unserer Studie nebeneinander zu stellen.

Zieht man so zur Gegenüberstellung allein die IMT von Patienten mit einem APA in unserer Studie heran, ist – wie schon in der Gesamtschau – kein Rückgang der IMT zu verzeichnen. Betrachtet man über den Vergleich hinaus die Subtyppendifferenzierung, offenbart sich in unserer Studienpopulation weder eine signifikant unterschiedliche Ausgangslage, noch in der Entwicklung hin zur zweiten Visite ein signifikanter Unterschied. Dennoch ist im Rahmen der nicht-signifikanten Ergebnisse ein leicht erhöhter Ausgangswert der IMT bei dem APA sowie eine Angleichung der beiden Gruppen während des Beobachtungszeitraums von etwa einem Jahr zu bemerken. Zusammenfassend zeigt sich also eine erhöhte IMT unabhängig vom zugrundeliegenden Pathomechanismus.

Auch in Hinblick auf die Therapie, die natürlich der Subtypen-Untergliederung unterliegt, zeigen sich keine Unterschiede in der Progression der IMT. Eine Aussage der Überlegenheit der operativen Therapie im ersten Jahr, wie sie in den Hypothesen formuliert war, kann zusammenfassend weder bestätigt, noch endgültig widerlegt werden. Am interessantesten dürfte in dieser Hinsicht die

Interpretation des Verlaufs der Albumin-Werte und damit des funktionellen Nierenschadens sein. Außerdem sei auf die Studie von Catena et al. hingewiesen, welche ein Jahr nach Therapie einen signifikanten Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie nach Adrenalektomie, nicht jedoch nach einer medikamentösen Behandlung mit Aldosteron-Antagonisten feststellen konnte (29).

Um den Ergebnissen aus der Studie von Lin et al. durch eine Anpassung des Patientenalters entgegen zu kommen und eine eventuelle IMT-Reduktion bei jüngeren Patienten beobachten zu können, wurden die Patienten nach Patientenalter aufgetrennt und einer Gruppe von über und einer Gruppe unter 50 Jahren zugeordnet. Diese Überlegung ist zum einen mit dem Hintergrund des geringeren Durchschnittsalters in der Studie von Lin et al. zum anderen durch die Beobachtungen in der Studie von Waldmann et al., welche die Abhängigkeit des Therapieerfolgs etwa von der Dauer der Hypertonie darstellten, sinnvoll (59). Es zeigt sich, dass die unter 50-Jährigen zwar eine signifikant geringere IMT zu Beginn der Studie haben, diese sich jedoch ebenso wie die der über 50-Jährigen bis zur zweiten Visite erhöht. Auch eine weitere Untergliederung in Perzentilen erbringt keine zusätzlichen Interpretationsmöglichkeiten. Grundsätzlich können auch durch die Angleichung hinsichtlich des Alters an die Studie von Lin et al. deren Ergebnisse nicht bestätigt werden.

Jedoch differenzieren sich unsere und die obige Studie über das Alter hinaus auch bezüglich der Geschlechterverteilung. Ohnehin sind Alter und Geschlechterverteilung zumindest in unserer Studie stark gekoppelt, wie im Kapitel Epidemiologie beschrieben. Diese zusätzliche Diskrepanz macht einen Vergleich schwierig. Nichtsdestotrotz ist festzuhalten, dass die Ausgangslage zwischen den Geschlechtern in unserer Studie signifikant verschieden ist. Im Übrigen steigt die IMT der Frauen bis zur zweiten Visite, allein den Mittelwert betrachtend, nur sehr gering an. Verglichen mit der Zunahme, die bei der Gruppe der unter 50-Jährigen festzustellen war, ist diese minimal. Woraus sich ein Hinweis für einen geringeren Anstieg bei Frauen ableiten lässt.

Fernerhin ist sogar eine Abnahme der IMT bei Frauen erkennbar – beurteilt man allein den Median. Diese Feststellung liefert einen ersten Schnittpunkt mit der Studie von Lin et al.. Als Ursache für dieses beeindruckende Ergebnis und die Differenzen zu den männlichen Patienten in unserer Studie wäre sicherlich über den östrogen-protectiven Effekt auf das kardiovaskuläre System, die supprimierende Eigenschaft des Östrogens auf das RAAS, das Altersverteilungsmuster und andere Einflussfaktoren zu diskutieren (70-73). Denkbar wäre jedoch auch eine tatsächliche Normalisierung der IMT bei adäquater Behandlung und entsprechenden Ausgangsbedingungen unabhängig der Geschlechtszugehörigkeit.

Letztendlich ist auch hier anzumerken, dass sich die Geschlechterverteilung in unserer Studie, im Gegensatz zur obig genannten Studie, insgesamt wohl negativ auf die Entwicklung der IMT niederschlägt.

Interessant ist ferner die Differenzierung nach dem Maß der Blutdruckeinstellung. So ist ein gut eingestellter Blutdruck zu Beginn mit einer niedrigeren IMT assoziiert – wenn auch nicht signifikant. Ist der Blutdruck bei der zweiten Visite hingegen gut eingestellt, zeigt sich zwar weiterhin eine Zunahme der IMT, jedoch ist diese auf einem signifikant niedrigeren Niveau als bei schlecht eingestellten Blutdruckwerten ein Jahr nach spezifischer Therapie. Dieses Bild wird noch untermauert durch die Einteilung in die Hypertonie Schweregrade. Dieses Ergebnis konnte in der Studie von Lin et al. nicht nachgewiesen werden. Dort konnte mit einem p-Wert von 0,478 keine Signifikanz für eine niedrigere IMT bei normwertigen oder nicht zu behandelnden Blutdruckwerten nach einem Jahr festgestellt werden.

Durch die Regressionsanalyse werden die Einflussfaktoren auf die IMT nochmals zusammengefasst. So ist festzuhalten, dass sowohl der IMT-Ausgangswert allein, als auch das Alter signifikant zur Varianz der IMT beitragen. Dieses Ergebnis wird bekräftigt durch die Aussage von al-Shali et al., die schon 2005 feststellten, dass die IMT hauptsächlich durch das Alter und den Hypertonus beeinflusst wird (44). Das Alter als entscheidender und gerade nicht beeinflussbarer Faktor für die IMT könnte den Einfluss der anderen, etwa

gerade der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und Parameter, auf die IMT relativieren.

#### **4.1.6 Erfolge bei der Einstellung des arteriellen Hypertonus**

Betrachtet man die Blutdruckeinstellung von Patienten zu Beginn der Studie, zeigt ein beachtlicher Anteil (68 %) eine unzureichende Einstellung mit den meisten Patienten in der Gruppe der milden oder mittleren Hypertonie. Bei der zweiten Visite kommt es zu einer Verschiebung und Einstellung der allermeisten Patienten in der Gruppe des normwertigen Blutdrucks. Nur wenige Patienten sind in der Gruppe der milden Hypertonie anzusiedeln. Dieser Erfolg ist unabhängig von der Subtypenzugehörigkeit, denn sowohl bei dem APA als auch bei der BAH finden sich gut eingestellte Blutdruckwerte, mit 76 % bei der BAH und 69 % bei dem APA.

Besonders die Tatsache, dass bei der zweiten Visite die Rate derer mit schlecht eingestelltem Blutdruck stark gesunken ist (27 %), veranschaulicht die Bedeutung der Diagnostik und adäquaten Therapie des sekundären Hypertonus. Umso beachtlicher ist der Erfolg einzustufen, bedenkt man, dass der Durchschnitt der Patienten eine Hypertonie-Anamnese von etwa 14 Jahren mit einer Odyssee antihypertensiver Therapien hinter sich hat, und dennoch eine weitere Optimierung der Blutdruckwerte nach dieser Zeit möglich ist.

#### **4.1.7 Albumin als Surrogatmarker**

Die Albuminurie wurde in der hier vorliegenden Arbeit bezüglich der Eignung als Surrogatmarker untersucht. So ist der Zusammenhang zur IMT, zum Blutdruck und zur Aldosteron-Konzentration relevant.

Die Albuminurie zeigt bei hohen Ausgangswerten zu Beginn eine starke Reduktion zur zweiten Visite hin. Diese Dynamik ist vereinbar mit dem von Catena et al. propagierten funktionellen statt strukturellen Nierenschaden bei Patienten mit primären Hyperaldosteronismus (78).

Die Albumin-Werte weisen signifikante Unterschiede in den Hypertonie-Schweregraden vor, mit stark gesteigerten Albumin-Werten hin zu Hypertonie

Grad zwei oder drei. Zudem weist die Korrelationsanalyse auf einen starken Zusammenhang dieser beiden Parameter hin. Diese Ergebnisse lassen sich sowohl für den Zeitpunkt der Diagnose als auch für ein Jahr nach spezifischer Therapie darstellen. Dies bestärkt nicht nur die Studie von Catena et al., in der eine Blutdruckeinstellung bei höheren Albumin-Werten in weniger Fällen gelang, es deutet ebenfalls darauf hin, dass das Albumin als sehr früher Parameter zur Beurteilung der Therapie herangezogen werden kann.

Unterzieht man die Werte einer Subtyppendifferenzierung, findet man initial tendenziell niedrigere Werte des Albumins im Urin bei Patienten mit BAH. Die anfänglich erhöhten Werte bei Patienten mit APA decken sich auch mit der Studie von Rossi et al. (38). Hin zur zweiten Visite wandeln sich diese bei der BAH jedoch in signifikant höhere Werte gegenüber dem APA um. Diese Beobachtung steht im Kontrast zur Analyse der IMT, bei der kein Unterschied der Subtypen gegeben war.

Die Frage ist, ob dies als Hinweis auf die Überlegenheit der operativen Therapie zu deuten ist oder ob ein nachteiliger Effekt der alleinigen kompetitiven Aldosteronrezeptorblockade über die medikamentöse Therapie besteht, da die Aldosteronsynthese nicht blockiert wird.

Letztendlich könnte der Schlüssel zu dieser Beobachtung in der ebenfalls beschriebenen erhöhten Rate an Patienten mit einem gestörten Glukosestoffwechsel beim Subtyp der BAH liegen, zum einen, da die Albuminurie ein Symptom des Diabetes mellitus ist und auf vaskulärer Ebene Aldosteron als auch eine hyperglykämie Stoffwechsellage ähnliche Wirkungsweisen haben und zum anderen – wie 2004 von Davies et al. beschrieben – da der Einsatz von Spironolacton bei diabetischen Patienten möglicherweise über eine Zuspitzung der diabetischen Stoffwechsellage zu einer Verschlechterung der Endothelfunktion und somit zu Albuminurie führt (79). Hypothetisch könnte auch die Spironolacton Therapie an sich zu der diabetischen Stoffwechsellage oder konträr auch eine primär diabetische Stoffwechsellage zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems geführt haben (80). Dies lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht endgültig beantworten.

Ein weiterer interessanter Punkt des Albumins im Urin als Surrogatmarker stellt die geringere Abhängigkeit von den nicht beeinflussbaren Einflussfaktoren wie Alter und Geschlecht dar. Wie beschrieben ist die IMT stark von diesen Faktoren abhängig. Für die Albuminurie trifft dies nicht zu.

Eine direkte Korrelation zwischen IMT und Albuminurie ist nicht gegeben. Es lässt sich aber ableiten, dass in der Tendenz ein normwertiges Albumin im Urin zum Diagnose Zeitpunkt mit einer niedrigeren IMT zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und ein Jahr nach spezifischer Therapie assoziiert ist.

Die gute und statistisch signifikante Korrelation zu den Blutdruckwerten im Verlauf, die relative Unabhängigkeit von unbeeinflussbaren Faktoren wie Alter und Geschlecht sowie das gut quantifizierbare Ansprechen auf die Therapie sind Vorteile des Albumins im Urin als Surrogatmarker gegenüber der IMT. Zudem stellt es durch den direkten Bezug zur Aldosteron-Konzentration – normwertige Aldosteron-Werte gehen mit signifikant geringeren Albumin-Werten einher – eine weitere Schnittstelle zu diesen biochemischen Parametern dar.

Auch die multiple Regressionsanalyse zeigt einen eindeutigen Trend in diese Richtung, auch wenn ihr Ergebnis mit  $p = 0,051$  aufgrund der kleinen Fallzahl statistisch nicht signifikant ist.

Die Messung der Albuminurie kann zwar keinen Ersatz der IMT als Risikomarker für das kardio- und zerebrovaskuläre *Outcome* darstellen, jedoch ist es als Ergänzung und Erfassung der mikrovaskulären Komponente, insbesondere aufgrund der einfachen und günstigen Erfassung zu empfehlen. Einen klaren Vorteil bietet es gegenüber der IMT: es zeigt nämlich über die starke Korrelation mit der Aldosteron-Konzentration auf, ob und wie weit sich der primäre Hyperaldosteronismus in einer biochemischen Remission befindet. Dies geht naturgemäß mit einer Veränderung auf makro- und mikrovaskulärer Ebene einher und kann somit einfach beurteilt werden. Zukünftig wäre eine regelhafte Messung des Albumins im Urin zur Abschätzung des Krankheitsgrads und Beurteilung der Therapieeinstellung im ambulanten oder hausärztlichen Umfeld somit durchaus denkbar.

#### **4.1.8 Einschränkungen der Aldosteron-Konzentration als Surrogatmarker**

Das Aldosteron-Konzentration weist eine ähnlich gute positive Korrelation zum Blutdruck auf wie die Albuminurie und könnte so auch als Surrogatmarker dienen. Eingeschränkt ist dies jedoch durch den Aldosteronexzess, der wie in der Einleitung beschrieben bei der BAH auftritt. Des Weiteren erfordert die Aldosteronbestimmung eine venöse Blutabnahme und kann nur in speziellen Laboratorien durchgeführt werden und ist damit deutlich aufwendiger und kostenintensiver.

#### **4.2 Kritische Anmerkungen zur eigenen Studie**

Die vorliegende Untersuchung zeigt nur eine relative niedrige Patientenzahl, wodurch ihre Aussagekraft (*Power*) eher gering ausfällt. Es gab durch den kurzen Beobachtungszeitraum von etwa einem Jahr pro Patient keine „harten Endpunkte“. Ebenso bestand nur eine geringe Anzahl an kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignissen, die schon im Vorfeld auftraten und somit keine auswertbaren Parameter darstellten. Sie galten vermutlich zum Teil als Auslöser für eine genauere Untersuchung der Ursachen der Hypertonie, genauer gesagt der kardio- und zerebrovaskulären Ereignisse. Ein weiteres Defizit dieser Studie ist, dass – durch die kleine Patientenzahl bedingt – der ohnehin schon durch Medikamentenkombinationen nur schwer spezifizierbare Einfluss der unterschiedlichen Antihypertensiva auf die IMT nicht valide ausgewertet werden konnte. Dies erscheint von Bedeutung, da schon 2006 Wang et al. zeigten, dass Kalziumkanalblocker, ACE-Hemmer und Angiotension-II-Rezeptor-Blocker zu einer stärkeren Reduktion der IMT führen können als Diuretika oder Beta-Blocker (81).

Ein Vergleich mit einer Kontrollgruppe mit einem primären Hyperaldosteronismus, die nicht operativ oder medikamentös therapiert wird, wäre aus statistischer Sicht hilfreich gewesen, ist ethisch jedoch nicht vertretbar, und daher ist eine Einordnung der IMT-Zunahme nicht möglich. Der Vergleich des APA mit der BAH ist hierfür ein Ersatz, auch wenn sich aufgrund

der mangelnden Therapiealternativen bei der BAH keine direkte Konsequenz ergeben kann.

Vorteile der Studie ergeben sich aus dem Studienaufbau und der Datenerfassung. So sind die Werte der IMT nicht durch eine Vielzahl von Untersuchern erhoben worden. Und im Falle eines Untersucherwechsels geschah dies nur nach vorheriger Einweisung und Qualitätskontrolle. Des Weiteren sind die Untersuchungen dokumentiert und für eine spätere Auswertung archiviert.

Fragen, die nach der statistischen Analyse auftreten und nicht abschließend geklärt werden können, sind wie folgt:

Wie sind die Unterschiede ein Jahr nach spezifischer Therapie bezüglich Albuminurie und Blutdruckeinstellung zwischen den Subtypen zu erklären, wenn zum Diagnose Zeitpunkt kein Unterschied, respektive eine umgekehrte Erhöhung vorlag? Ist hierfür ein zusätzlicher Effekt des Aldosteron trotz der Rezeptorblockade durch Spironolacton oder Eplerenon verantwortlich? Oder ist sie ein Problem der *Compliance*, welche bei der medikamentösen Therapie des BAH mit den zum Teil beeinträchtigenden Nebenwirkungen erklärt werden kann? Können diese Daten ein zusätzliches Argument für die operative Therapie bei Patienten mit APA darstellen, bei denen die alleinige medikamentöse Therapie mit einem Aldosteronrezeptor-Antagonisten diskutiert wird? Wie ist der weitere Verlauf? Kann von einer Reduktion der IMT nach über einem Jahr ausgegangen werden?

### **4.3 Ausblick**

Die kardio- und zerebrovaskulären, aber auch systemischen Folgen des primären Hyperaldosteronismus sind gravierend. Wie diese Studie zeigt, sind sie auch nur bedingt reversibel wie bei der erwähnten, zum Teil noch funktionalen renalen Schädigung. In Anbetracht dieser Tatsache und der extrem hohen Rate an unentdeckten Fällen von primärem Hyperaldosteronismus von bis zu 99 % ist eine primäre Therapie der Hypertonie mit einem Aldosteron-

Antagonisten, wie sie zur Zeit etwa auch bei einer linksventrikulären Herzinsuffizienz erfolgt, zu diskutieren (82). Die Restriktionen, die für Spironolacton aufgrund der zum Teil stark einschränkenden Nebenwirkungen wie Gynäkomastie, Brustspannen sowie Impotenz bestehen und die daher wohl nie eine primäre Hypertonie-Therapie mit Spironolacton nahelegen, gelten nicht für Eplerenon. Dieses könnte schon frühzeitig bei einem Verdacht auf eine sekundäre Hypertonie eingesetzt werden. Letztendlich dürfte vor allem in der Früherkennung eine große Chance liegen, wie die erfreulichen Ergebnisse der Studie von Lin et al. nahelegen könnten.

Darüber hinaus wäre ein *follow up* über mehrere Jahre mit Aufschlüsselung nach der Auswirkung der unterschiedlichen Antihypertensiva-Gruppen wünschenswert, um die medikamentöse Therapie des Hyperaldosteronismus weiter verbessern zu können.

## Eidesstattliche Erklärung

Engler, Tobias

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Verlaufsbeurteilung der Intima-Media-Dicke

bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

Ort, Datum

---

Tobias Engler

## Quellen

1. Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1955;45(1):3-17.
2. Simpson SA, Tait JF, Wettstein A, Neher R, Von Euw J, Schindler O, et al. [Constitution of aldosterone, a new mineralocorticoid]. *Experientia*. 1954;10(3):132-3.
3. Conn JW. Primary aldosteronism. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1955;45 (4):661-4.
4. Schteingart DE. The 50th anniversary of the identification of primary aldosteronism: a retrospective of the work of Jerome W. Conn. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 2005;145(1):12-6. doi: 10.1016/j.lab.2004.11.016.
5. Reincke M, Seiler L, Rump LC. Normokaliämischer primärer Hyperaldosteronismus. *Dtsch Arztebl*. 2003;100(A 184-190):53.
6. Fogari R, Preti P, Zoppi A, Rinaldi A, Fogari E, Mugellini A. Prevalence of primary aldosteronism among unselected hypertensive patients: a prospective study based on the use of an aldosterone/renin ratio above 25 as a screening test. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2007;30(2):111-7. doi: 10.1291/hypres.30.111.
7. Loh KC, Koay ES, Khaw MC, Emmanuel SC, Young WF, Jr. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(8):2854-9.
8. Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C, Cortes P, Soto J, Gomez L, et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(5):1863-7.
9. Mulatero P, Dluhy RG, Giacchetti G, Boscaro M, Veglio F, Stewart PM. Diagnosis of primary aldosteronism: from screening to subtype differentiation. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2005;16(3):114-9. doi: 10.1016/j.tem.2005.02.007.
10. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(3):1045-50.

11. Hannemann A, Bidlingmaier M, Friedrich N, Manolopoulou J, Spyroglou A, Volzke H, et al. Screening for primary aldosteronism in hypertensive subjects: results from two German epidemiological studies. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2012;167(1):7-15. doi: 10.1530/EJE-11-1013.
12. Herold G. *Innere Medizin 2012*. Köln: –G. Herold.
13. Schirpenbach C, Segmiller F, Diederich S, Hahner S, Lorenz R, Rump LC, et al. The diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism in Germany: results on 555 patients from the German Conn Registry. *Deutsches Arzteblatt international*. 2009;106(18):305-11. doi: 10.3238/arztebl.2009.0305.
14. Reincke M, Funder JW, Zennaro MC, Beuschlein F. Progress in primary aldosteronism 2. Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme. 2012;44(3):155-6. doi: 10.1055/s-0031-1301359.
15. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(8):1243-8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.015.
16. Cotran RS. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. Philadelphia, Pa. [u.a.]: Elsevier Saunders; 2005.
17. Dunnick NR, Korobkin M, Francis I. Adrenal radiology: distinguishing benign from malignant adrenal masses. *AJR American journal of roentgenology*. 1996;167(4):861-7. doi: 10.2214/ajr.167.4.8819372.
18. Bilbey JH, McLoughlin RF, Kurkjian PS, Wilkins GE, Chan NH, Schmidt N, et al. MR imaging of adrenal masses: value of chemical-shift imaging for distinguishing adenomas from other tumors. *AJR American journal of roentgenology*. 1995;164(3):637-42. doi: 10.2214/ajr.164.3.7863885.
19. Korobkin M, Brodeur FJ, Yutzy GG, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, et al. Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT attenuation values. *AJR American journal of roentgenology*. 1996;166(3):531-6. doi: 10.2214/ajr.166.3.8623622.
20. Schmidt RF. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie ; mit 85 Tabellen ; mit herausnehmbarem Repetitorium*. 31., überarb. und aktualisierte Aufl. ed. Heidelberg: Springer; 2010.
21. Jeong Y, Chaupin DF, Matsushita K, Yamakuchi M, Cameron SJ, Morrell CN, et al. Aldosterone activates endothelial exocytosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(10):3782-7. doi: 10.1073/pnas.0804037106.

22. Rizzoni D, Paiardi S, Rodella L, Porteri E, De Ciuceis C, Rezzani R, et al. Changes in extracellular matrix in subcutaneous small resistance arteries of patients with primary aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(7):2638-42. doi: 10.1210/jc.2006-0101.
23. Min LJ, Mogi M, Li JM, Iwanami J, Iwai M, Horiuchi M. Aldosterone and angiotensin II synergistically induce mitogenic response in vascular smooth muscle cells. *Circulation research*. 2005;97(5):434-42. doi: 10.1161/01.RES.0000180753.63183.95.
24. Jaffe IZ, Mendelsohn ME. Angiotensin II and aldosterone regulate gene transcription via functional mineralocorticoid receptors in human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation research*. 2005;96(6):643-50. doi: 10.1161/01.RES.0000159937.05502.d1.
25. Rizzoni D, Muiesan ML, Porteri E, Salvetti M, Castellano M, Bettoni G, et al. Relations between cardiac and vascular structure in patients with primary and secondary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(4):985-92.
26. Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrak O, Strauch B, Widimsky J, Jr. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *Journal of hypertension*. 2007;25(7):1451-7. doi: 10.1097/HJH.0b013e3281268532.
27. Rossi G, Rossi A, Zanin L, Calabro A, Crepaldi G, Pessina AC. Prevalence of extracranial carotid artery lesions at duplex in primary aldosteronism. *American journal of hypertension*. 1993;6(1):8-14.
28. Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E, Palatini P, Graniero GR, Canali C, et al. Remodeling of the left ventricle in primary aldosteronism due to Conn's adenoma. *Circulation*. 1997;95(6):1471-8.
29. Catena C, Colussi G, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A, Gianfagna P, et al. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension*. 2007;50(5):911-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.095448.
30. Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension*. 2005;46(6):1227-35. doi: 10.1161/01.HYP.0000193502.77417.17.
31. Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, Nachowiak DA, Kekec BK, Blomme EA, et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2002;283(5):H1802-10. doi: 10.1152/ajpheart.01096.2001.
32. Funder JW. Is aldosterone bad for the heart? *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2004;15(4):139-42. doi: 10.1016/j.tem.2004.03.006.

33. Nagase M. Activation of the aldosterone/mineralocorticoid receptor system in chronic kidney disease and metabolic syndrome. *Clinical and experimental nephrology*. 2010;14(4):303-14. doi: 10.1007/s10157-010-0298-8.
34. Quinkler M, Zehnder D, Eardley KS, Lепенies J, Howie AJ, Hughes SV, et al. Increased expression of mineralocorticoid effector mechanisms in kidney biopsies of patients with heavy proteinuria. *Circulation*. 2005;112(10):1435-43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.539122.
35. Wakisaka M, Spiro MJ, Spiro RG. Synthesis of type VI collagen by cultured glomerular cells and comparison of its regulation by glucose and other factors with that of type IV collagen. *Diabetes*. 1994;43(1):95-103.
36. Briet M, Schiffrin EL. Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system. *Nature reviews Nephrology*. 2010;6(5):261-73. doi: 10.1038/nrneph.2010.30.
37. Ribstein J, Du Cailar G, Fesler P, Mimran A. Relative glomerular hyperfiltration in primary aldosteronism. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(5):1320-5. doi: 10.1681/ASN.2004100878.
38. Rossi GP, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, et al. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension*. 2006;48(2):232-8. doi: 10.1161/01.HYP.0000230444.01215.6a.
39. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Savage PJ, Borhani NO, Kittner SJ, et al. Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1996;27(2):224-31.
40. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(1):75-80. doi: 10.1159/000097034.
41. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96(5):1432-7.
42. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *The New England journal of medicine*. 1999;340(1):14-22. doi: 10.1056/NEJM199901073400103.

43. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Sr. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. 2011;365(3):213-21. doi: 10.1056/NEJMoa1012592.

44. Al-Shali K, House AA, Hanley AJ, Khan HM, Harris SB, Mamakeesick M, et al. Differences between carotid wall morphological phenotypes measured by ultrasound in one, two and three dimensions. *Atherosclerosis*. 2005;178(2):319-25. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.08.016.

45. Gressner AM. *Lexikon der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*

mit 434 Tabellen. 2., überarb. und erw. Aufl. ed. Berlin [u.a.]: Springer; 2013.

46. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(11):2974-84. doi: 10.1681/ASN.2006040377.

47. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Antagonists of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: an uncontrolled pilot study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005;46(1):45-51.

48. Catena C, Colussi G, Sechi LA. Mineralocorticoid receptor antagonists and renal involvement in primary aldosteronism: opening of a new era. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2013;168(1):C1-5. doi: 10.1530/EJE-12-0899.

49. Apostolopoulou K, Kunzel HE, Gerum S, Merkle K, Schulz S, Fischer E, et al. Gender differences in anxiety and depressive symptoms in patients with primary hyperaldosteronism: A cross-sectional study. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2012. doi: 10.3109/15622975.2012.665480.

50. Krakoff LR. Are elevated aldosterone levels associated with refractory hypertension? *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2006;2(11):604-5. doi: 10.1038/ncpendmet0314.

51. Auchus RJ, Michaelis C, Wians FH, Jr., Dolmatch BL, Josephs SC, Trimmer CK, et al. Rapid cortisol assays improve the success rate of adrenal vein sampling for primary aldosteronism. *Annals of surgery*. 2009;249(2):318-21. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181961d77.

52. Karow T, Lang-Roth R. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*

vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis 2013; [Markierung der Prüfungsfakten des "Hammerexamens" bis

04/2012 ; Therapieempfehlungen deutscher und internationaler Fachgesellschaften ; umfassende Dosierungen ; in Farbe]. 21. Aufl. ed. Pulheim: Karow; 2012.

53. Quinkler M, Stewart PM. Treatment of primary aldosteronism. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2010;24(6):923-32. doi: 10.1016/j.beem.2010.10.001.

54. Lumachi F, Ermani M, Basso SM, Armanini D, Iacobone M, Favia G. Long-term results of adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: multivariate analysis of factors affecting unresolved hypertension and review of the literature. The American surgeon. 2005;71(10):864-9.

55. Pang TC, Bambach C, Monaghan JC, Sidhu SB, Bune A, Delbridge LW, et al. Outcomes of laparoscopic adrenalectomy for hyperaldosteronism. ANZ journal of surgery. 2007;77(9):768-73. doi: 10.1111/j.1445-2197.2007.04225.x.

56. Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, Seccia TM, Piva A, Porteri E, et al. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. Hypertension. 2008;51(5):1366-71. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.111369.

57. Letavernier E, Peyrard S, Amar L, Zinzindohoue F, Fiquet B, Plouin PF. Blood pressure outcome of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism with or without unilateral adenoma. Journal of hypertension. 2008;26(9):1816-23. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283060f0c.

58. Tresallet C, Salepcioglu H, Godiris-Petit G, Hoang C, Girerd X, Menegaux F. Clinical outcome after laparoscopic adrenalectomy for primary hyperaldosteronism: the role of pathology. Surgery. 2010;148(1):129-34. doi: 10.1016/j.surg.2009.11.020.

59. Waldmann J, Maurer L, Holler J, Kann PH, Ramaswamy A, Bartsch DK, et al. Outcome of surgery for primary hyperaldosteronism. World journal of surgery. 2011;35(11):2422-7. doi: 10.1007/s00268-011-1221-5.

60. Rossi GP, Di Bello V, Ganzaroli C, Sacchetto A, Cesari M, Bertini A, et al. Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism. Hypertension. 2002;40(1):23-7.

61. Ahmed AH, Gordon RD, Sukor N, Pimenta E, Stowasser M. Quality of life in patients with bilateral primary aldosteronism before and during treatment with spironolactone and/or amiloride, including a comparison with our previously published results in those with unilateral disease treated surgically. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96(9):2904-11. doi: 10.1210/jc.2011-0138.

62. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74(6):1399-406.
63. Riley WA, Barnes RW, Applegate WB, Dempsey R, Hartwell T, Davis VG, et al. Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis. The Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1992;23(8):1062-8.
64. Pignoli P, Longo T. Ultrasound evaluation of atherosclerosis. Methodological problems and technological developments. *European surgical research Europäische chirurgische Forschung Recherches chirurgicales europeennes*. 1986;18(3-4):238-53.
65. Terwey B, Gahbauer H, Montemayor M, Proussalis A, Zollner G. [B-image sonography of carotid bifurcation]. *Ultraschall Med*. 1984;5(5):190-201. doi: 10.1055/s-2007-1010259.
66. Ludwig M, Stumpe K. Karotisultraschall in der Früherkennung der Atherosklerose: Veränderungen der Gefäß-Wanddicke. *Dtsch Arztebl International*. 1994;91(14):977-8.
67. Manolopoulou J, Bielohuby M, Caton SJ, Gomez-Sanchez CE, Renner-Mueller I, Wolf E, et al. A highly sensitive immunofluorometric assay for the measurement of aldosterone in small sample volumes: validation in mouse serum. *The Journal of endocrinology*. 2008;196(2):215-24. doi: 10.1677/JOE-07-0134.
68. Betz MJ, Degenhart C, Fischer E, Pallauf A, Brand V, Linsenmaier U, et al. Adrenal vein sampling using rapid cortisol assays in primary aldosteronism is useful in centers with low success rates. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2011;165(2):301-6. doi: 10.1530/EJE-11-0287.
69. Lin YH, Lin LY, Chen A, Wu XM, Lee JK, Su TC, et al. Adrenalectomy improves increased carotid intima-media thickness and arterial stiffness in patients with aldosterone producing adenoma. *Atherosclerosis*. 2012;221(1):154-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.003.
70. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *The New England journal of medicine*. 1999;340(23):1801-11. doi: 10.1056/NEJM199906103402306.
71. Knopp RH, Zhu X, Bonet B. Effects of estrogens on lipoprotein metabolism and cardiovascular disease in women. *Atherosclerosis*. 1994;110 Suppl:S83-91.

72. Miller VM, Mulvagh SL. Sex steroids and endothelial function: translating basic science to clinical practice. *Trends in pharmacological sciences*. 2007;28(6):263-70. doi: 10.1016/j.tips.2007.04.004.
73. Fischer M, Baessler A, Schunkert H. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovascular research*. 2002;53(3):672-7.
74. Vonend O, Ockenfels N, Gao X, Allolio B, Lang K, Mai K, et al. Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry. *Hypertension*. 2011;57(5):990-5. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168484.
75. Rossi GP, Barisa M, Allolio B, Auchus RJ, Amar L, Cohen D, et al. The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(5):1606-14. doi: 10.1210/jc.2011-2830.
76. Touboul PJ, Vicaud E, Labreuche J, Belliard JP, Cohen S, Kownator S, et al. Correlation between the Framingham risk score and intima media thickness: the Paroi Arterielle et Risque Cardio-vasculaire (PARC) study. *Atherosclerosis*. 2007;192(2):363-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.017.
77. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-67. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875.
78. Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, et al. Relationships of plasma renin levels with renal function in patients with primary aldosteronism. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2007;2(4):722-31. doi: 10.2215/CJN.00050107.
79. Davies JI, Band M, Morris A, Struthers AD. Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47(10):1687-94. doi: 10.1007/s00125-004-1510-8.
80. Chan JC, Cheung CK, Cockram CS, Critchley JA, Swaminathan R, Law LK, et al. Atrial natriuretic peptide and renin-angiotensin-aldosterone system in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of human hypertension*. 1994;8(6):451-6.
81. Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(7):1933-40. doi: 10.1161/01.STR.0000227223.90239.13.

82. Funder JW. Primary aldosteronism: are we missing the wood for the trees? *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2012;44(3):251-3. doi: 10.1055/s-0031-1301281.