

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

**Der primäre Hyperaldosteronismus:
Metabolische und kardiovaskuläre Auswirkungen des Aldosteronexzesses
sowie Implikationen für den Salzhaushalt**

Kumulative Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia Legendi für Innere Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Dr. med. Christian Andreas Adolf

aus Kaufbeuren

2022

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund und Einleitung	Seite 3
2. Ergebnisse und Diskussion der eigenen Publikationen	Seite 7
2.1 Metabolische Veränderungen bei PA	Seite 7
2.1.1 Glukosehomöostase und Lipidstoffwechsel bei PA	Seite 7
2.1.2 Osteometabolismus bei PA	Seite 10
2.2 Kardiales Remodeling bei PA	Seite 13
2.3 Arteriosklerotische Plaquelast bei mildem Phänotyp des PA	Seite 18
2.4 Implikationen für den Salzhaushalt bei PA	Seite 20
3. Zusammenfassung und Ausblick	Seite 27
4. Literaturverzeichnis	Seite 30
5. Abkürzungsverzeichnis	Seite 36
6. Publikationsverzeichnis	Seite 38
7. Danksagung	Seite 44

1. Hintergrund und Einleitung

Der primäre Hyperaldosteronismus (PA) wurde erstmals bereits 1955 von Jerome W. Conn beschrieben und ihm zu Ehren auch als Conn-Syndrom bezeichnet [1]. Über viele Jahrzehnte blieb die Erkrankung jedoch unterdiagnostiziert, da zur Diagnosestellung lediglich das klinische Vollbild bestehend aus der Trias Hypertonie, Hypokaliämie und metabolischer Alkalose als *conditio sine qua non* galt. Obwohl bereits von Jerome W. Conn erkannt und zur damaligen Zeit erstbeschrieben, geriet die deutlich häufigere normokaliämische Form, auch mangels diagnostischer Tests, zunächst lange Zeit in Vergessenheit [2]. Es ist der Etablierung des Screenings durch die Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ) in den 1980er Jahren zu verdanken, dass der PA heute deutlich häufiger diagnostiziert wird [3,4].

Aktuellen Daten zufolge wird die Prävalenz des PA mit bis zu 13% der Patienten mit arterieller Hypertonie in der hausärztlichen Versorgung und mit bis zu 30% in spezialisierten Bluthochdruckambulanzen beziffert [5-7]. Damit stellt der PA die häufigste Ursache einer endokrinen Hypertonie dar. Gemäß der Annahme von 19 Millionen Hypertonikern in der Bundesrepublik Deutschland (BRD) ist somit von ca. 2 Millionen Patienten mit einem PA allein in der BRD auszugehen [8].

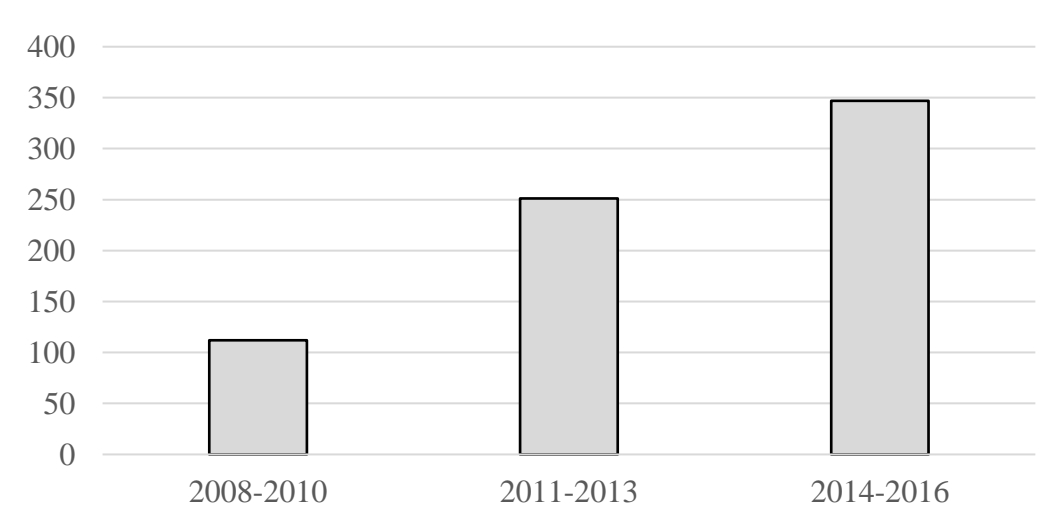


Abbildung 1: Anzahl der Erstdiagnosen eines PA in den Zentren des Deutschen Conn-Registers von 2008 bis 2016 [9].

Auch wenn nach wie vor nur ein kleiner Teil der Patienten mit PA diagnostiziert wird, reflektiert die deutliche Steigerung der registrierten Erstdiagnosen im Deutschen Conn-Register die Zunahme der Screening-Intensität über die letzten Jahre (**Abbildung 1**).

Pathophysiologisch kommt es im Rahmen der Erkrankung zu einer autonomen Aldosteronsekretion, die unabhängig von den Regulationsmechanismen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems erfolgt und inadäquat hoch im Verhältnis zur oralen Kochsalzaufnahme (Salz) ausfällt [10,11]. In der Folge kommt es neben der Entstehung einer arteriellen Hypertonie zusätzlich zu metabolischen Veränderungen, wie z.B. Diabetes mellitus Typ 2 oder einem erhöhten Frakturrisiko. Die genauen pathophysiologischen Veränderungen sind hierbei nicht vollständig geklärt [12-18]. Patienten mit PA weisen zudem ein erhöhtes kardio- und cerebrovaskuläres Risiko im Vergleich zu Alters- und Geschlechts-gematchten Patienten mit essentieller Hypertonie auf, welches durch die arterielle Hypertonie sowie zusätzlich direkte Effekte des Aldosteronexzesses verursacht wird [19-21]. Eine möglichst rasche Diagnosestellung des PA mit Einleitung einer spezifischen Therapie hilft hierbei Folgeschäden zu vermeiden. Derzeit dauert es nach Erstdiagnose einer arteriellen Hypertonie jedoch immer noch mehrere Jahre, bis die Diagnose eines PA korrekt gestellt wird [9].

Die Abklärung eines PA erfolgt heutzutage standardisiert auf Basis der aktuellen Endocrine Society Clinical Practice Guidelines [11]. Eine große Herausforderung in der Diagnostik des PA, insbesondere bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie, ist in der Vorbereitung das Absetzen bzw. die testgerechte Umstellung der antihypertensiven Therapie (z.B. Doxazosin und/oder Verapamil), um den Einfluss der Antihypertensiva auf den ARQ zu minimieren und somit insbesondere falsch-negative Befunde zu vermeiden (**Tabelle 1**). Im Falle eines positiven Screeningtests mit pathologischen ARQ – unter testgerechter Medikation – wird ergänzend ein Bestätigungstest (z.B. Kochsalzbelastungstest) zur biochemischen Sicherung der Diagnose vorgenommen.

Medikamentengruppe	Wirkstoffbeispiel	ARQ	Empfohlene Pause
Zentrale α2-Agonisten	Clonidin	Falsch-positiv	1 Woche
β-Blocker	Bisoprolol	Falsch-positiv	1 Woche
Ovulationshemmer	Ethinylestradiol/Levonorgestrel	Falsch-positiv	4 Wochen
ACE-Hemmer	Ramipril	Falsch-negativ	1 Woche
AT1-Rezeptor-Antagonisten	Candesartan	Falsch-negativ	1 Woche
Schleifendiuretika	Furosemid	Falsch-negativ	1 Woche

Tabelle 1: Beispielhafte Aufzählung von Medikamenten mit Einfluss auf den ARQ [11].

Für die Einleitung der spezifischen Therapie ist der ätiopathogenetische Subtyp des PA von entscheidender Bedeutung, wobei das unilaterale Nebennierenadenom (APA) und die bilaterale Nebennierenrindenhyperplasie (BAH) zusammen weit mehr als 90% der Fälle ausmachen, jedoch neueren Erkenntnissen zur Folge mutmaßlich Extreme eines Kontinuums darstellen [5,11,22-24]. In Abhängigkeit der Prätestwahrscheinlichkeit für eine unilaterale Erkrankung wird deshalb, zur weiteren Abklärung, neben einer Schnittbildgebung u.a. zum Ausschluss des seltenen und hoch malignen Nebennierenkarzinoms, meist auch eine Nebennierenvenenkatheterisierung durchgeführt [11]. Hierbei werden in unserem Zentrum simultan beide Nebennierenvenen unter Durchleuchtung katheterisiert und die regelrechte Katheterlage durch eine Cortisol-Schnellmessung sichergestellt [22]. Anschließend erfolgt die simultane Blutentnahme aus beiden Nebennierenvenen zur Bestimmung von Aldosteron und Cortisol. In Abhängigkeit der Gradienten von Aldosteron zu Cortisol, im Vergleich beider Seiten, kann zwischen einer unilateralen und einer bilateralen Erkrankung unterschieden werden. Therapeutisch stehen die (lebenslange) medikamentöse Therapie mittels Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA), oder eine unilaterale Adrenalektomie (ADX) zur Verfügung. Letztere kommt jedoch nur bei Patienten mit unilateraler Erkrankung in Frage, gilt jedoch als kurativer Therapieansatz. In der Versorgungsrealität unseres Zentrums führt die ADX in 93% der Fälle zu einer biochemischen Remission [25]. Klinisch kann die Dosis der

Antihypertensiva regelhaft reduziert werden, jedoch benötigt der Großteil der Patienten weiterhin eine antihypertensive Therapie. Für eine bessere Prädiktion und dadurch präoperative Selektion der Patienten mit gutem postoperativem Outcome stehen eine Reihe von Scores zur Verfügung [26,27] .

Dank enormer wissenschaftlicher Fortschritte in den letzten Jahrzehnten besteht heutzutage ein deutlich besseres Verständnis für die Pathophysiologie und die Folgen der Erkrankung. Eine wichtige Rolle spielt hierbei das bereits einfühend erwähnte Deutsche Conn-Register, welches 2006 in München gegründet wurde. Durch die standardisierte Erfassung und Auswertung von Patientendaten ermöglicht es dringliche Fragestellungen in einem großen Patientenkollektiv zu beantworten.

Ziel der vorliegenden Habilitationsarbeit war es, metabolische und kardiovaskuläre Auswirkungen des Aldosteronexzesses sowie Implikationen für den Salzhaushalt näher zu untersuchen.

2. Ergebnisse und Diskussion der eigenen Publikationen

2.1 Metabolische Veränderungen bei PA

2.1.1 Glukosehomöostase und Lipidstoffwechsel bei PA

Zugrunde liegende Publikationen:

Fischer E*, **Adolf C***, Pallauf A, Then C, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Seissler J, Reincke M.

Aldosterone excess impairs first phase insulin secretion in primary aldosteronism.

J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jun;98(6):2513-20.

Adolf C, Asbach E, Dietz AS, Lang K, Hahner S, Quinkler M, Rump LC, Bidlingmaier M, Treitl M, Ladurner R, Beuschlein F, Reincke M.

Worsening of lipid metabolism after successful treatment of primary aldosteronism.

Endocrine. 2016 Oct;54(1):198-20.

Adolf C*, Berends AMA*, Connelly MA, Reincke M, Dullaart RPF.

Lipoprotein insulin resistance score and branched-chain amino acids increase after adrenalectomy for unilateral aldosterone-producing adenoma: a preliminary study.

Endocrine. 2020 May;68(2):420-426.

**geteilte Erstautorenschaft*

Patienten mit PA weisen neben einer arteriellen Hypertonie auch vermehrt metabolische Veränderungen, wie beispielsweise Diabetes mellitus Typ 2, auf [18]. Diese metabolischen Alterationen tragen mutmaßlich zum hohen kardiovaskulären Risiko dieser Patienten bei [12,28,29]. Bei der Genese des Diabetes mellitus Typ 2 wird neben Effekten durch die Hypokaliämie auf die Insulinsekretion und Insulinsensitivität auch ein direkter Effekt von Aldosteron auf die pankreatischen β -Zellen vermutet [12,30-33]. In diesem Kontext wurden im Münchner Zentrum des Deutschen Conn-Registers 22 konsekutive Patienten mit PA, 11 Patienten mit essentieller Hypertonie sowie 11 normotensive Kontrollprobanden auf die Insulinsensitivität und die Betazellfunktion untersucht [34]. Das Patientenkollektiv wurde dafür

einem aufwändigen Testverfahren unterzogen und absolvierte u.a. einen oralen Glukosetoleranztest, einen intravenösen Glukosetoleranztest (ivGTT), einen intravenösen Argintest sowie einen kombinierten intravenösen euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamptest.

Im Rahmen des ivGTTs fand sich bei Patienten mit PA eine statistisch signifikant verminderte frühe Insulinsekretion gegenüber den normotensiven Kontrollprobanden ($36.0 \mu\text{U/ml}$ vs. $90.1 \mu\text{U/ml}$, $p= 0.031$). Verglichen mit den Patienten mit essentieller Hypertonie war die frühe Insulinsekretion zwar absolut gesehen vermindert, jedoch ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen ($53.2 \mu\text{U/ml}$, $p= 0.123$; **Abbildung 2**).

Copyright protection

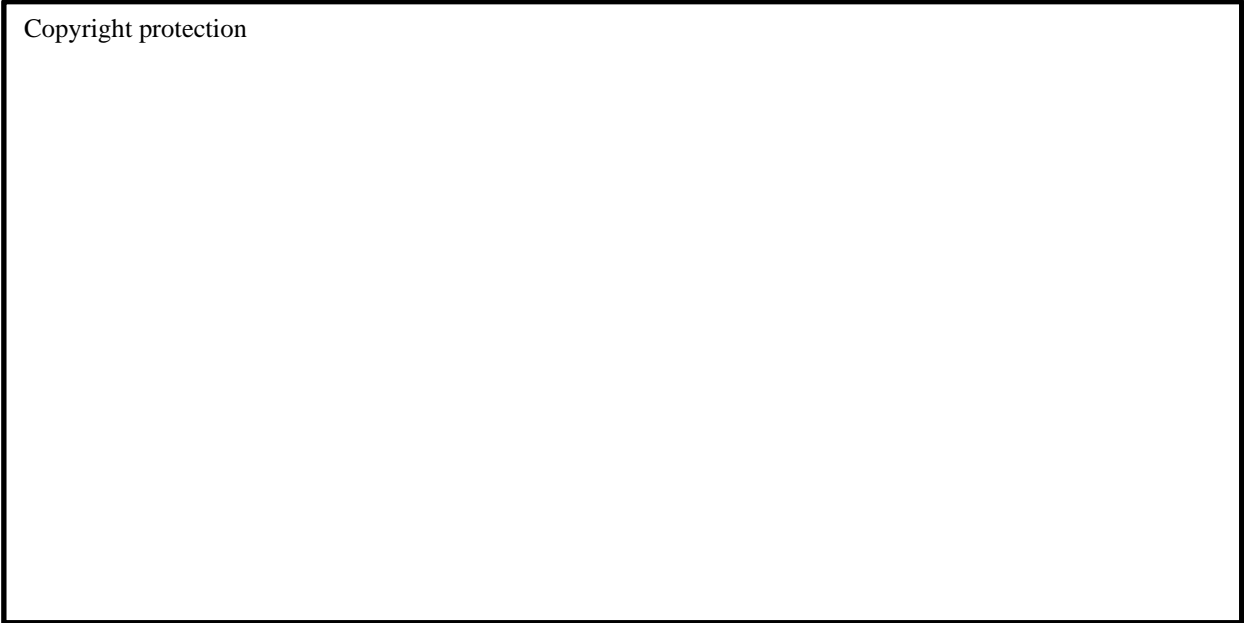


Abbildung 2: Insulinsekretion im Rahmen des intravenösen Glukosetoleranztests bei 22 Patienten mit PA, 11 Patienten mit essentieller Hypertonie und 11 normotensiven Kontrollen. Für die Darstellung wurden entsprechend die Mittelwerte \pm Standardabweichung verwendet. Signifikante Unterschiede wurden mittels * kenntlich gemacht. (aus Fischer E, Adolf C, et al. [34])

Bei neun Patienten mit unilateralem PA erfolgte sechs Monate nach erfolgreicher Therapie mittels unilateraler ADX eine Verlaufskontrolle. Erwartungsgemäß kam es zu einer Normalisierung der Plasmaaldosteron -und Serumkaliumspiegel, sowie zu einer signifikanten Verbesserung des systolischen Blutdrucks (153 mmHg vs. 131 mmHg , $p= 0.021$). Die

Nüchtern glukose im Plasma, sowie HbA1c und HOMA-IR waren unverändert, jedoch registrierten wir eine signifikante Verbesserung der frühen Insulinsekretion (36.0 μ U/ml vs. 48.5 μ U/ml, $p= 0.038$; $n= 9$) im ivGTT. Interessanterweise zeigte sich im Arginintest keine wegweisende Befundänderung zur Voruntersuchung. Die Ergebnisse sprechen deshalb für einen direkten negativen Effekt von Aldosteron auf die Insulinsekretion, vermutlich durch Auswirkungen auf die Glukose-vermittelte Signaltransduktion, der nach ADX reversibel erscheint. Angesichts der stabilen Befunde im intravenösen Arginintest ist eine Betazell dysfunktion, im Sinne eines Verlusts an Betazellen, unwahrscheinlich.

Neben den (positiven) Effekten der spezifischen Therapie des PA auf die Glukosehomöostase berichteten Kaga et al. vom Auftreten einer Dyslipidämie im Anschluss an die ADX [35]. Diese kontraintuitive Änderung des Lipidprofils nahmen wir zum Anlass und analysierten in einer post-hoc Analyse Datensätze von 215 prospektiven Patienten mit PA, davon 144 Patienten mit APA und 71 Patienten mit BAH, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie ein Jahr nach Beginn der zielgerichteten Therapie [36]. Nach Einleitung der spezifischen Therapie des PA (ADX oder MRA) fand sich erwartungsgemäß eine Verbesserung des systolischen Blutdrucks (beide: $p < 0.001$) und eine Normalisierung der Serumkaliumspiegel. Der LDL-Cholesterinspiegel blieb unverändert (121 mg/dl vs. 119 mg/dl, $p= 0.662$), jedoch zeigten sich eine geringe Abnahme des HDL-Cholesterins (53 mg/dl vs. 51 mg/dl, $p= 0.001$) und ein Anstieg der Triglyceride (108 mg/dl vs. 115 mg/dl, $p < 0.001$).

Zur weiteren Einordnung der Befunde erfolgte die Analyse der Plasmalipoproteinsubfraktionen bei 19 Patienten mit unilateralem PA vor und nach Einleitung der spezifischen Therapie mittels ADX [37]. Hierbei fand sich entsprechend ein Anstieg der Triglyceride (84 mg/dl vs. 108 mg/dl, $p= 0.004$), der mutmaßlich eine Folge der Zunahme an Triglycerid-reichen Lipoproteinen (TRL) ist und zu einer Zunahme der TRL-Größe führte ($p= 0.027$). Die Abnahme der HDL-Größe lässt sich in diesem Kontext zumindest teilweise durch

einen Effekt - via des Cholesterinester-Transferproteins - der TRLs auf den HDL-Metabolismus zurückführen.

2.1.2 Osteometabolismus bei PA

Zugrunde liegende Publikation:

Adolf C, Braun LT, Fuss CT, Hahner S, Künzel H, Handgriff L, Sturm L, Heinrich DA, Schneider H, Bidlingmaier M, Reincke M.

Spirolactone reduces biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with primary aldosteronism.

Endocrine. 2020 Sep;69(3):625-633.

Der PA beeinflusst nicht nur den Lipid- und Glukosestoffwechsel, sondern ist auch mit dem Auftreten von Osteoporose assoziiert [17,38]. Grundlage für diese klinischen Beobachtungen sind Daten aus Tierexperimenten. In diesen konnte bei Ratten, nach Zufuhr von Aldosteron und Salz, eine vermehrte Calciurese nachgewiesen werden, die konsekutiv zu einem Verlust an Knochendichte führte [39,40]. Bei Patienten mit PA wurde zudem ein erhöhtes Risiko für Frakturen beobachtet, insbesondere der Wirbelkörper [15]. Die Studienlage bezüglich der Veränderung von Knochendichte bei PA-Patienten sowie des Effektes der spezifischen Therapie mittels unilateraler ADX oder MRA-Therapie auf das Outcome ist jedoch eher spärlich und teils heterogen [15,41-43]. Eine unkomplizierte, nicht-invasive und strahlungsfreie Beurteilung der Knochenmikroarchitektur erlauben heutzutage Knochenumsatzmarker, die zudem auch eine Aussage über den Osteometabolismus erlauben [44]. Deshalb wurden in einem gut charakterisierten Kollektiv von 36 postmenopausalen Frauen mit PA, sowie 18 für Alter und BMI gematchten Frauen, im nächsten Absatz genannte Marker des Osteometabolismus vor und nach Einleitung der spezifischen Therapie des PA untersucht [13].

Hierbei fand sich bei Patienten mit PA initial ein nur gering erhöhtes Osteocalcin gegenüber der Kontrollgruppe ($p= 0.023$). Die Spiegel der anderen Knochenaufbauparameter Prokollagen Typ I N-Propeptid (PINP), knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) sowie des Knochenabbauparameters Tartrat-resistente saure Phosphatase (TrAP) waren zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Nach Einleitung der spezifischen Therapie mittels Spironolacton waren die Knochenumsatzmarker Osteocalcin ($p= 0.018$), PINP ($p= 0.007$), BAP ($p= 0.004$) und TrAP ($p= 0.028$) signifikant rückläufig, wohingegen sich die Knochenaufbau- und Knochenumbauparameter bei Patienten nach ADX unverändert zeigten (**Abbildung 3**).

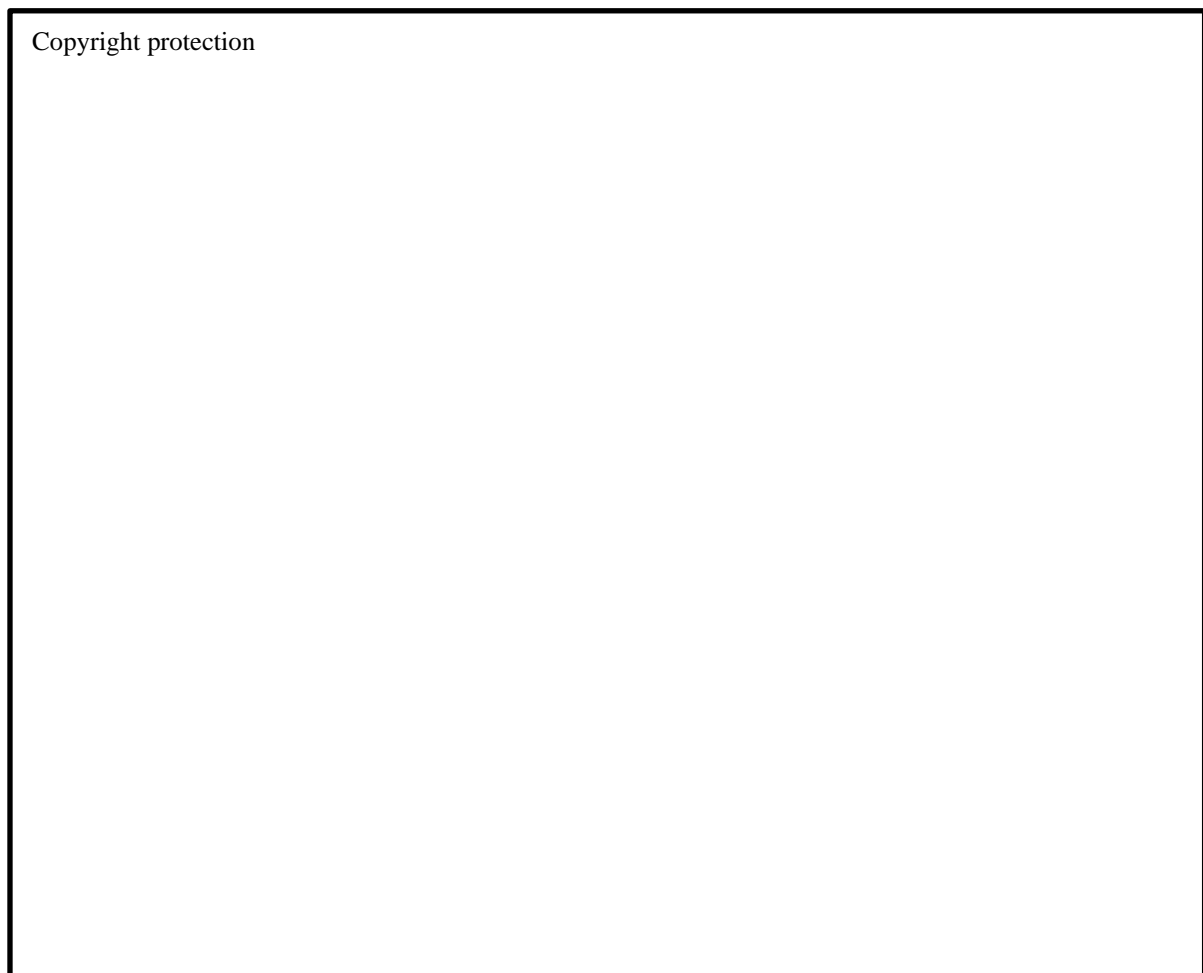


Abbildung 3: Median der Knochenumsatzmarker vor und nach Einleitung der spezifischen Therapie mittels Adrenalektomie bei Patienten mit unilateraler Erkrankung und MRA bei Patienten mit bilateraler Erkrankung. Signifikante Befunde wurden fett gedruckt. Der Median der Kontrollgruppe wurde mittels gestrichelter Linien dargestellt. (aus Adolf C et al. [13])

Insgesamt liefert die Studie zwei wesentliche Erkenntnisse: Erstens haben postmenopausale Frauen mit PA, verglichen mit gematchten Kontrollprobandinnen, nur gering erhöhte Knochenumsatzmarker. Zweitens zeigte sich unter Therapie mit Spironolacton, jedoch nicht nach ADX, ein deutlicher Rückgang der Knochenumsatzmarker. Basierend auf den Beobachtungen, dass erhöhte Knochenmarker bei postmenopausalen Frauen mit einem raschen Verlust an Knochenmasse assoziiert sind, lässt sich schlussfolgern, dass in diesem Kollektiv die Therapie mit Spironolacton einen potenziell knochenprotektiven Effekt hat [45]. Eine der Ursachen ist sicherlich der anti-mineralokortikoide Effekt, der zu einer vermehrten Calciumretention und damit höheren Serumcalciumspiegeln und niedrigeren Parathormonspiegeln führt, möglicherweise vergleichbar mit den Effekten von Thiaziddiuretika, die sich bei Patienten mit arterieller Hypertonie ebenfalls als knochenprotektiv herausgestellt haben [40,46,47]. Darüber hinaus reduziert Spironolacton die Ausscheidung von Magnesium und Kalium, was bei Patienten mit Herzinsuffizienz als knochenprotektiv diskutiert wird und im Rahmen der Dauertherapie bei Patienten mit PA und MRA-Therapie einen theoretischen Vorteil gegenüber der Adrenalektomie darstellen könnte [48-53]. Abgesehen von den anti-mineralokortikoiden Effekten wird Spironolacton ein modulierender Effekt am Östrogen- und Progesteronrezeptor zugesprochen, vergleichbar mit der Wirkung von selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren [54,55]. Zudem konnte gezeigt werden, dass sowohl Osteoblasten als auch Osteoklasten Mineralokortikoidrezeptoren besitzen, was ebenfalls einen Angriffspunkt für MRA darstellen könnte [56,57].

2.2 Kardiales Remodeling bei PA

Zugrunde liegende Publikationen:

Adolf C*, Köhler A*, Franke A, Lang K, Riester A, Löw A, Heinrich DA, Bidlingmaier M, Treitl M, Ladurner R, Beuschlein F, Arlt W, Reincke M.

Cortisol excess in patients with primary aldosteronism impacts on left ventricular hypertrophy.

J Clin Endocrinol Metab. 2018 Dec 1;103(12):4543-4552.

Köhler A, Sarkis AL, Heinrich DA, Müller L, Handgriff L, Deniz S, Schneider H, Künzel H, Ladurner R, Reincke M, **Adolf C**.

Renin a marker for left ventricular hypertrophy in primary aldosteronism: a cohort study.

Eur J Endocrinol. [accepted for publication]

*geteilte Erstaufoerschaft

Echokardiographische Studien konnten zeigen, dass Patienten mit PA, gegenüber Patienten mit essentieller Hypertonie, eine ausgeprägtere linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) aufweisen [58-60]. Ursächlich hierfür ist u.a. die Wirkung von Aldosteron auf die Kardiomyozyten, die Mineralokortikoidrezeptoren (MR) exprimieren [21,58]. Neben einer vermehrten Aldosteronsekretion kommt es bei Patienten mit PA auch zu einer relevanten Cortisol Co-Sekretion, was wir im Rahmen unserer Vorarbeiten zeigen konnten [61]. Nachdem sich auch bei Patienten mit Cortisolexzess eine LVH entwickelt und diese einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt, untersuchten wir den Einfluss der Cortisol Co-Sekretion auf die LVH bei Patienten mit PA [62-64]. Hierbei wurden die Daten von 73 Patienten mit PA (45 APA und 28 BAH) vor und nach Einleitung der spezifischen Therapie mittels unilateraler Adrenaektomie (im Falle APA) oder mittels MRA-Therapie analysiert.

Zu Therapiebeginn bestand im Gesamtkollektiv eine Prävalenz der LVH von 85%. Nach Einleitung der spezifischen Therapie kam es zu einer signifikanten Abnahme der LVH in beiden Subgruppen (APA: $p < 0.001$; BAH: $p = 0.024$), sodass bei Wiedervorstellung nur noch 66% der

Patienten die formalen Kriterien der LVH erfüllten. Entsprechend unserer Vorarbeiten waren Tetrahydroaldosteron (THAldo), der Haupturinmetabolit von Aldosteron, sowie die Gesamtglukokortikoidausscheidung im Urin (TGE) bei den Patienten mit PA signifikant erhöht (beide: $p < 0.001$) [61]. Des Weiteren zeigten sich Korrelationen zwischen THAldo, TGE und dem linksventrikulären Masseindex (LVMI) ($p = 0.024$ und $p = 0.018$). Die Abnahme des LVMI, unter spezifischer Therapie, korrelierte dabei mit der TGE ($p = 0.042$), jedoch nicht mit THAldo ($p = 0.776$). Dieser Sachverhalt zeigte sich auch nach arbiträrer Aufteilung der Patienten in zwei Gruppen entsprechend einer TGE- bzw. THAldo-Exkretion ober- bzw. unterhalb des Medians zu Studienbeginn: Patienten mit einer TGE oberhalb des Medians hatten im Verlauf eine signifikant höhere Abnahme des LVMI gegenüber Patienten mit einer TGE unterhalb des Medians ($p = 0.031$; **Abbildung 4**) zu verzeichnen.

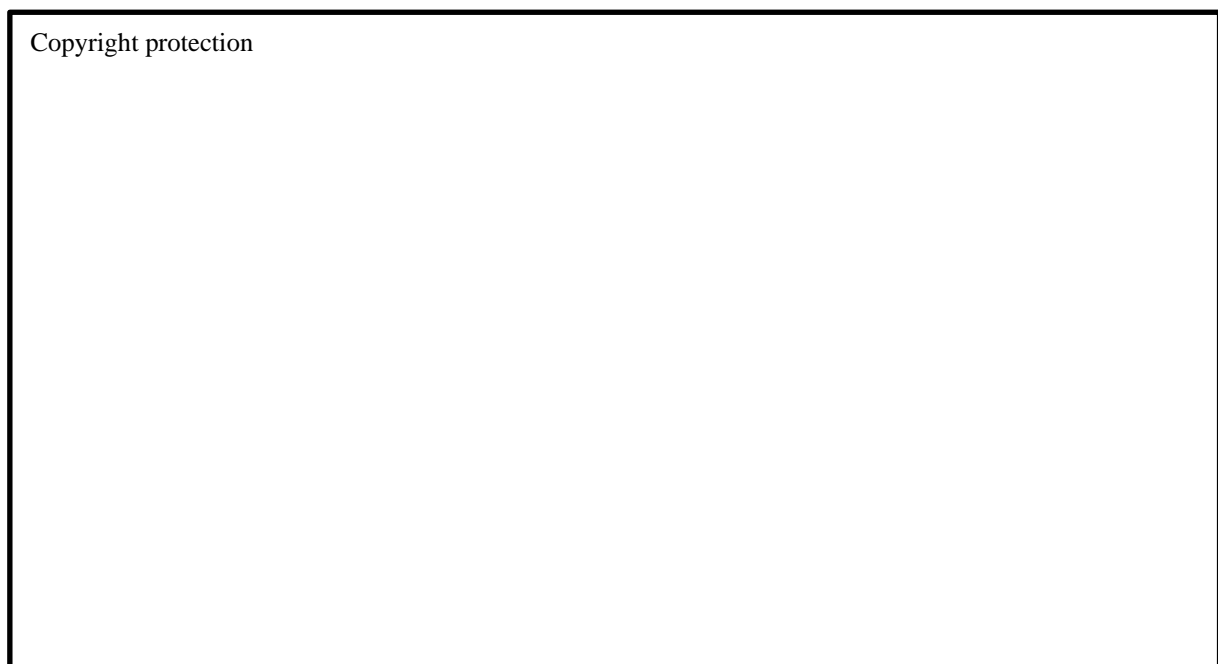


Abbildung 4: Abnahme des LVMI in Abhängigkeit der initialen TGE und THAldo Ausscheidung im Urin. Für die Darstellung wurden die Patienten entsprechend einer hohen oder niedrigen Ausscheidung von TGE (8390 $\mu\text{g}/24\text{ h}$; 15266 $\mu\text{g}/24\text{ h}$) und THAldo (52 $\mu\text{g}/24\text{ h}$; 121 $\mu\text{g}/24\text{ h}$) aufgeteilt und die Mediane sowie die 95% Konfidenzintervalle dargestellt. Signifikante Unterschiede wurden mittels * kenntlich gemacht. (aus Adolf C, et al. [63])

In Analogie dazu fand sich ein Jahr nach Therapie bei Patienten mit APA eine Korrelation zwischen der Abnahme der TGE und des LVMI ($r^2= 0.138$, $p= 0.023$). In Zusammenschau lassen die Ergebnisse der Studie deshalb vermuten, dass die Cortisol Co-Sekretion eine relevante Rolle im Rahmen der LVH einnimmt und somit zum erhöhten kardiovaskulären Risiko der Patienten mit PA beiträgt.

Während die positiven Effekte der Adrenalectomie auf die Regression der LVH allgemein hin akzeptiert sind, bestehen bislang noch Kontroversen, ob die Therapie mit MRA hinsichtlich des Therapieerfolgs als gleichwertig anzusehen ist [65-67]. Zuletzt konnten Hundemer et al. demonstrieren, dass sich Patienten mit MRA-Therapie und ADX hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos voneinander unterscheiden [68]. Hierbei konnten sie zeigen, dass Patienten mit supprimiertem Renin unter MRA-Therapie ein höheres Risiko für Vorhofflimmern und Myokardinfarkte aufweisen, als Patienten mit stimuliertem Renin, und werteten diesen Unterschied im Sinne einer insuffizienten Blockade des MR-Rezeptors.

Fußend auf der Hypothese von Hundemer vermuteten wir, dass die Diskrepanz der echokardiographischen Studienergebnisse auf einer unterschiedlich suffizienten MRA-Blockade in den Studienkollektiven beruhen und Renin einen guten Marker für ein Therapieansprechen und einem relevanten Rückgang der LVH darstellen könnte. Im Rahmen einer post-hoc Analyse wurde deshalb der Effekt eines supprimierten Renins unter MRA-Therapie auf die Regression der LVH bei 105 Patienten mit PA untersucht. Als Kontrollgruppe dienten 79 Patienten mit unilateraler Erkrankung, die sich einer ADX unterzogen [69]. Zum Diagnosezeitpunkt wiesen die Patienten der ADX und der MRA Gruppe eine vergleichbare LVMI auf ($61.7 \text{ g/m}^{2.7}$ vs. $58.9 \text{ g/m}^{2.7}$, $p= 0.591$). Die LVMI zwischen den Patienten mit supprimiertem ($n= 46$) und denjenigen mit nicht supprimiertem Renin ($n= 59$) unter MRA-Therapie war ebenfalls vergleichbar ($60.0 \text{ g/m}^{2.7}$ vs. $58.1 \text{ g/m}^{2.7}$, $p= 0.576$).

Copyright protection




Abbildung 5: Rückgang des LVMI nach Einleitung der spezifischen Therapie mit MRA oder ADX. Es sind die Mediane sowie die 95% Konfidenzintervalle dargestellt. Patienten unter Therapie mit MRA wurden nach supprimiertem Renin (< 12 mU/l) und nicht supprimiertem Renin (≥ 12 mU/l) aufgeteilt. (aus Köhler A, et al. [69])

Nach der Therapieeinleitung kam es zu einer signifikanten Abnahme der LVMI in allen drei Gruppen ($p < 0.001$; **Abbildung 5**). Die Patienten mit supprimiertem Renin zeigten, neben einem weitgehend unveränderten pro-BNP, einen geringeren Rückgang des LVMI als Patienten mit nicht-supprimiertem Renin ($4.1 \text{ g/m}^{2.7}$ vs. $8.2 \text{ g/m}^{2.7}$, $p = 0.033$) und Patienten nach ADX ($9.3 \text{ g/m}^{2.7}$, $p = 0.019$). Naturgemäß können das Ausmaß der Blutdruckreduktion sowie die verwendeten Antihypertensiva als Confounder fungieren, die jedoch in dieser Studie eher eine untergeordnete Rolle für die beobachteten Effekte zu spielen scheinen: Zum einen waren die Blutdruckwerte der Patienten mit supprimiertem und nicht supprimiertem Renin nach der Therapie nicht signifikant unterschiedlich (SBP: 136 mmHg vs. 132 mmHg , $p = 0.131$; DBP: 89 mmHg vs. 84 mmHg , $p = 0.122$). Zum anderen waren die Tagesdosen (DDD) an Antihypertensiva sowie die Tagesdosen der Subklassen an Antihypertensiva der Patienten mit supprimierten und nicht supprimiertem Renin ebenfalls vergleichbar (**Tabelle 2**).

Copyright protection

Tabelle 2: Tagesäquivalenzdosen der Antihypertensiva. Es sind die Summe der Tagesäquivalenzdosen sowie der Prozentsatz der mittels der Substanzklasse behandelten Patienten dargestellt. (aus Köhler A, et al. [69])

Auch die orale Kochsalzaufnahme der Patienten gilt es zu beachten, da diese unter physiologischen Bedingungen zu einer Suppression von Renin führt, jedoch zeigten sich auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (195 mmol/d vs. 187 mmol/d, $p=0.962$) [70].

Schlussfolgernd lässt sich feststellen, dass Patienten mit supprimiertem Renin unter MRA-Therapie eine geringere Abnahme des LVMI aufzeigen, was letztlich auf ein höheres kardiovaskuläres Risiko hinweisen könnte. Das supprimierte Renin ist dabei als Marker für eine insuffiziente MR-Blockade zu sehen, die einerseits durch eine insuffiziente Dosierung der MRA-Therapie aber auch durch eine eingeschränkte Therapieadhärenz der Patientinnen und Patienten bedingt sein könnte, wobei letzteres anhand unserer Daten eher unwahrscheinlich erscheint. Somit könnte neben der Sicherstellung einer guten Therapieadhärenz der Patientinnen und Patienten und der Beachtung einer natriumarmen Ernährungsweise eine Dosis-Titration von MRA anhand des Renin-Spiegels dabei helfen das kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten zu verbessern [71].

2.3 Arteriosklerotische Plaquelast bei mildem Phänotyp des PA

Zugrunde liegende Publikation:

Lottspeich C, Köhler A, Czihal M, Heinrich DA, Schneider H, Handgriff L, Reincke M, **Adolf C**.
Atherosclerotic burden and arterial stiffness are not increased in patients with milder forms of primary aldosteronism compared to patients with essential hypertension.
Horm Metab Res. 2021 Jan 13. doi: 10.1055/a-1326-2164.

Durch den Anstieg der Screening-Intensität auf einen PA kam es über die Jahre zu einer Zunahme der detektierten biochemisch und klinisch milderer Fälle [9]. In diesem Kontext zeigten Murata und Kollegen in einer retrospektiven Datenanalyse von 292 Patienten mit PA und 498 Patienten mit essentieller Hypertonie, dass Patienten mit milder Biochemie eines PA ein geringeres kardiovaskuläres Risiko gegenüber Patienten mit schwerem Phänotyp aufweisen könnten [72].

Zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos von Patienten mit mildem PA wurde deshalb in einem Kollektiv von 44 Patienten mit PA sowie 44 gematchten Patienten mit essentieller Hypertonie (EH) die arterielle Gefäßsteifigkeit bestimmt, die als Surrogatmarker des kardiovaskulären Risikos etabliert ist [73]. Diese wurde mittels der zentralen Pulswellengeschwindigkeit erhoben. Darüber hinaus erfolgte die Untersuchung der großen mittels Sonographie beurteilbaren arteriellen Gefäße auf makroangiopathische Veränderungen von zervikal nach kaudal bis zur A. poplitea. Die Anzahl der Plaques sowie die Ausprägung der Stenosen wurden dabei in einem Plaque-Score integriert, der zur Abschätzung der arteriosklerotischen Plaquelast diente.

Insgesamt zeigten sich zwischen den Patienten mit PA und EH keine signifikanten Unterschiede bzgl. der arteriosklerotischen Plaquelast (4 vs. 7, $p=0.159$; **Abbildung 6**), der Intima media-Dicke der Carotiden (0.77 mm vs. 0.75 mm, $p=0.997$) oder der zentralen Pulswellengeschwindigkeit (7.2 m/s vs. 7.1 m/s, $p=0.372$).

Copyright protection

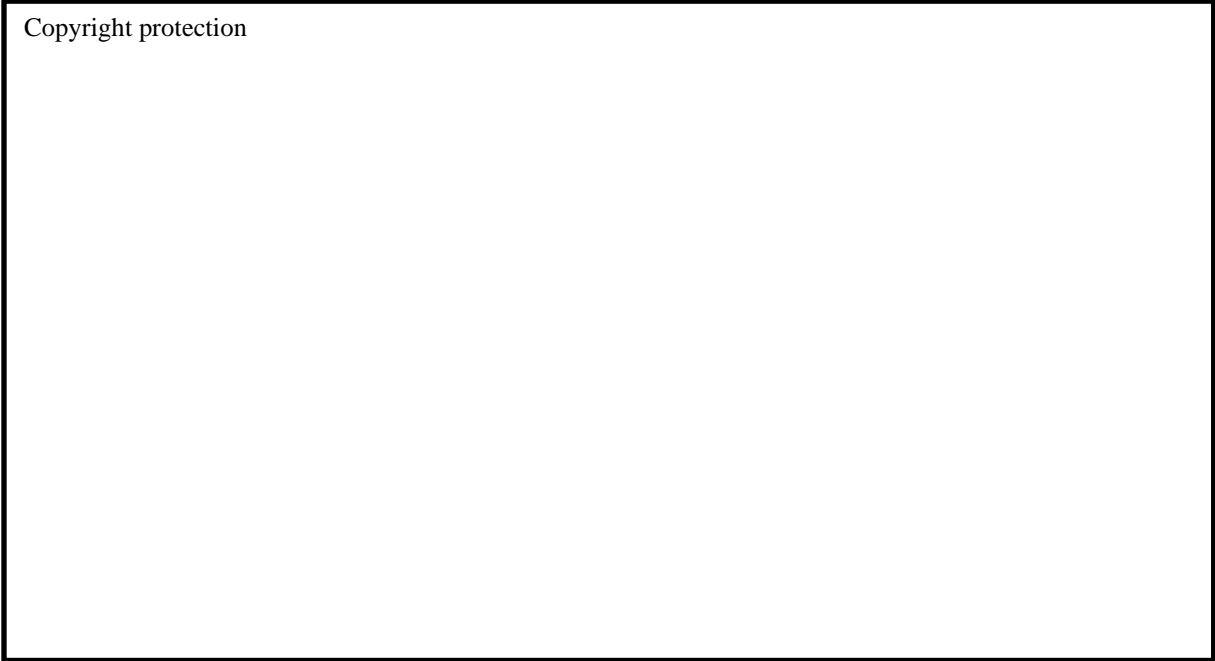


Abbildung 6: Verteilung der arteriosklerotischen Plaques bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus und essentieller Hypertonie.

Abkürzungen: A. carotis communis (CCA), Carotisbifurkation (CB), A. carotis externa (ECA), A. carotis interna (ICA), A. vertebralis (VA), A. subclavia (SA), Aorta abdominalis (AA), A. femoralis communis (CFA), A. profunda femoris (PFA), A. femoralis superficillialis (SFA) und A. poplitea (PoA). (aus Lottspeich C, et al. [74]).

In Zusammenschau lässt sich sagen, dass Patienten mit PA und milder Biochemie in unserer Untersuchung keine vermehrte (subklinische) Arteriosklerose gegenüber gematchten Patienten mit EH aufwiesen, was konsekutiv für ein geringeres kardiovaskuläres Risiko gegenüber Patienten mit schwerem Phänotyp eines PA sprechen könnte.

2.4 Implikationen für den Salzhaushalt bei PA

Zugrunde liegende Publikationen:

Adolf C, Heinrich DA, Holler F, Lechner B, Nirschl N, Sturm L, Gorge V, Riester A, Williams TA, Treitl M, Ladurner R, Beuschlein F, Reincke M.

Patients with primary aldosteronism respond to unilateral adrenalectomy with long-term reduction in salt intake. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar 1;105(3): e484-93.

Adolf C, Gorge V, Heinrich DA, Hoster E, Schneider H, Handgriff L, Künzel H, Sturm L, Beuschlein F, and Reincke M.

Altered taste perception for sodium chloride in patients with primary aldosteronism: A prospective cohort study. *Hypertension.* 2021; 77:1332–1340.

Grundlage für die gegenüber Patienten mit essentieller Hypertonie erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit PA, ist ein inadäquat hoher Aldosteronspiegel [21,75-77]. Die Beurteilung als inadäquat erfolgt hierbei im Kontext der oralen Aufnahme von Natriumchlorid (Kochsalz), da neben Daten aus tierexperimentellen Studien auch bei Ureinwohnern Papua-Neuguineas beobachtet werden konnte, dass physiologisch erhöhte Plasmaaldosteronspiegel als Folge einer salzarmen Ernährung kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bergen [10]. Neben den negativen Effekten auf den Blutdruck, stellt übermäßiger Salzkonsum einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor dar [78,79]. Auch deshalb spielt die Reduktion des Kochsalzkonsums eine wichtige Rolle in der nicht-medikamentösen Behandlung der arteriellen Hypertonie und ist fest in den nationalen und internationalen Leitlinien verankert [80]. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt hierbei den Kochsalzkonsum auf maximal 5g/Tag zu begrenzen [81].

Um den Kochsalzkonsum bei Patienten mit PA vor und unter spezifischer Therapie abschätzen zu können, wurden Daten von 148 konsekutiven Patienten des Münchner Zentrums des Deutschen Conn-Registers post-hoc analysiert und die orale Kochsalzaufnahme durch die

Natriumausscheidung im 24-Stundensammelurin abgeschätzt [82,83]. Hierbei konnte ein Kochsalzkonsum von über 10 g pro Tag errechnet werden, der mehr als dem Doppelten der WHO-Empfehlung entspricht [81]. Eine höhere Urinnatriumausscheidung als Surrogatmarker für die orale Kochsalzaufnahme korrelierte dabei in unserer und anderen Untersuchungen mit der Schwere der Proteinurie, Einschränkungen des Lipid- und Glukosestoffwechsels und der Einnahme von höheren Tagesdosen an Antihypertensiva. In Analogie zur Literatur zeigte sich auch in diesem Patientenkollektiv eine gute Korrelation der Natriumausscheidung im 24-Stundensammelurin mit den systolischen Blutdruckwerten (**Abbildung 7**).



Abbildung 7: Korrelation des systolischen 24-Stundenblutdrucks mit der Natriumausscheidung im 24-Stundensammelurin. Patienten mit KCNJ5 Mutation wurden mittels * kenntlich gemacht. Die gestrichelte Linie markiert eine geschätzte Salzaufnahme von 5g/Tag, entsprechend der Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation.

Abkürzungen: 24-h SBP: Systolischer 24-Stundenblutdruck. (aus Adolf C, et al. [82])

Im Anschluss an die therapeutische unilaterale ADX, bei Patienten mit unilateraler Erkrankung, beobachteten wir einen spontanen und signifikanten Abfall der Natriumausscheidung im Sammelurin (205 mmol/d auf 176 mmol/d, $p= 0.012$), der über den

Nachbeobachtungszeitraum von kumulativ drei Jahren persistierte (174 mmol/d) und für eine reduzierte orale Kochsalzaufnahme spricht. Im Gegensatz hierzu kam es bei Patienten mit bilateraler Erkrankung unter Low-Dose-Therapie mit MRA zu keiner relevanten Änderung der Natriumausscheidung im 24-Stundensammelurin (178 mmol/d vs. 179 mmol/d vs. 183 mmol/d; **Abbildung 8**).

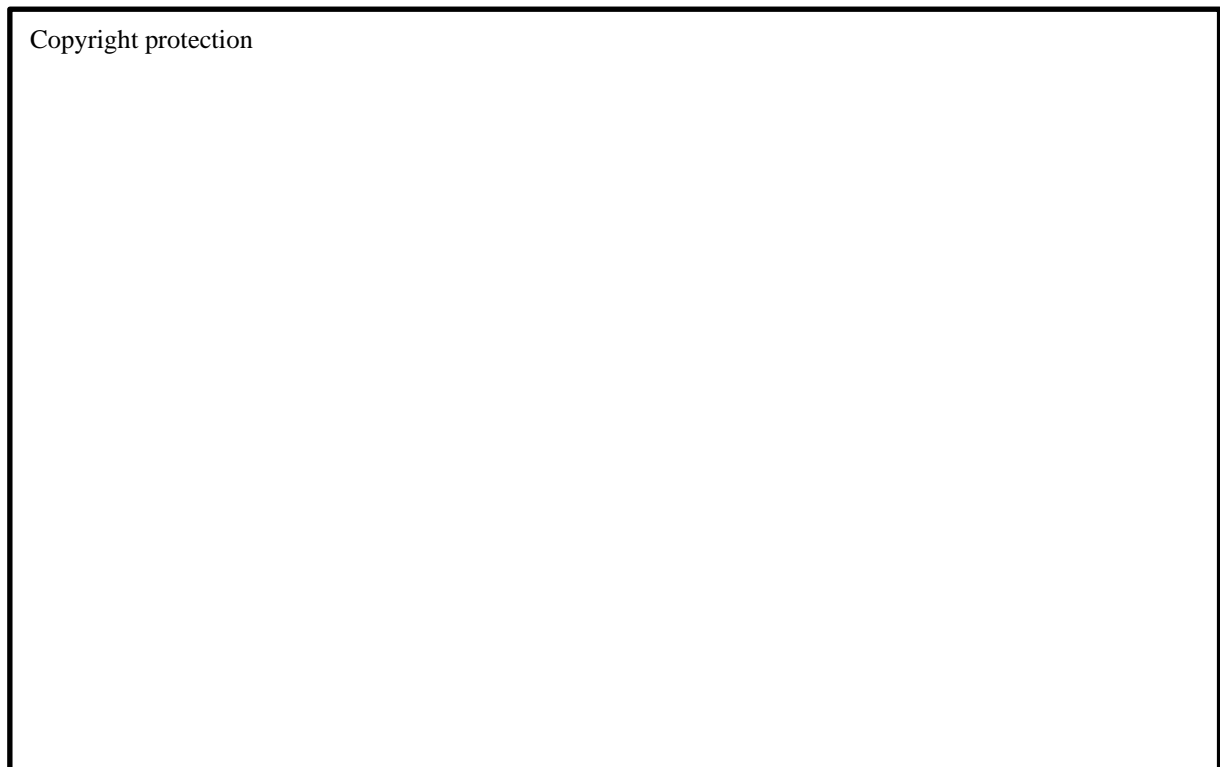


Abbildung 8: Natriumausscheidung im 24-Stundensammelurin zu Beginn, sowie ein und drei Jahre nach Einleitung der spezifischen Therapie mittels ADX bei Patienten mit unilateralem und MRA bei Patienten mit bilateraler Erkrankung. Es wurden die Mediane sowie die 95% Konfidenzintervalle dargestellt. Signifikante Unterschiede wurden mittels * kenntlich gemacht. (aus Adolf C, et al. [82])

Diese Erkenntnisse stehen im Einklang mit Daten aus tierexperimentellen Studien, in denen nachgewiesen werden konnte, dass die Injektion von Aldosteron in den vierten Ventrikel von Ratten eine Erhöhung der Natriumaufnahme verursachte. Diese konnte durch die intraventrikuläre Injektion von Spironolacton reduziert werden, nicht jedoch durch periphere Applikation [84]. Im Gegensatz hierzu konnten Catena und Kollegen bei Patienten mit PA unter Therapie mit Spironolacton eine Abnahme der Natriumausscheidung im Sammelurin

beobachten [85]. Diese Unterschiede können auch beispielsweise durch unterschiedlich hohe Dosierungen von Spironolacton, jedoch aber auch durch eine strengere Ernährungsintervention sowie analytische Probleme bedingt sein, da die Therapie mit Spironolacton pharmakologisch zu einer vermehrten Natriurese und damit fälschlicherweise zu einer höheren Natriumausscheidung im 24-Stundensammelurin führen könnte [85,86].

Zusammenfassend scheint die Therapie des Aldosteronexzesses mittels Adrenalektomie eine Reduktion der oralen Kochsalzaufnahme zu begünstigen und könnte dadurch einen positiven Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko der Patienten haben. Dies gilt insbesondere, da gezeigt werden konnte, dass die orale Salzaufnahme auch nach Therapie des PA weiterhin eng mit der LVH als Surrogatparameter eines erhöhten kardiovaskulären Risikos verbunden war [85]. Der Effekt der Therapie mittels MRA ist angesichts der diskrepanten Befunde nicht abschließend geklärt und erfordert weitere prospektive Studien zur besseren Einordnung.

Im Gegensatz zur hohen Natriumausscheidung im Sammelurin, in Folge einer hohen oralen Kochsalzaufnahme, war die Selbstwahrnehmung des Salzkonsums durch die Patienten mit PA deutlich diskrepant: Sie berichteten von einem nur geringen, bewussten Salzkonsum (eigene Erhebung, Daten unveröffentlicht). Deshalb vermuteten wir eine Veränderung der Geschmackswahrnehmung im Rahmen des Aldosteronexzesses, die pathophysiologisch z.B. durch die epithelialen Natriumkanäle (ENaC) im Bereich der Geschmackspapillen des gustatorischen Systems der Zunge bzw. der Mundhöhle vermittelt werden könnte [87,88]. Diese Hypothese wird auch durch Ergebnisse im Tierexperiment gestützt: Hierbei zeigten beispielsweise Sakamoto und Kollegen, dass bei Ratten die Verabreichung von Aldosteron nicht nur zu einer vermehrten Salzaufnahme führte, sondern auch parallel zu einer Abschwächung der Geschmackswahrnehmung für Kochsalz an den Papillae vallatae der Zunge [89]. Die Veränderung der Geschmackswahrnehmung entspricht hierbei einem sinnvollen physiologischen Mechanismus, um in Phasen einer reduzierten Verfügbarkeit von Kochsalz

durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems die Salzwahrnehmungsschwelle anzuheben und so eine maximale Salzzufuhr zu ermöglichen. Der Einfluss einer gesteigerten Aldosteronsekretion auf diese Kanäle ist jedoch am Menschen bisher nur unzureichend erforscht und unterscheidet sich zudem von den Nagern [88].

Im Weiteren wurden insgesamt 120 Patienten auf die Geschmackswahrnehmung von Kochsalz mittels einer Natriumchloridverdünnungsreihe untersucht [90]. Hierbei wurden jeweils 40 Patienten mit PA sowie essentieller Hypertonie und 40 gesunden normotensiven Probanden Natriumchloridlösungen unterschiedlicher Konzentration (10 unterschiedliche Konzentrationen von 0,5 mmol/l bis 256 mmol/l) sowie im Wechsel Aqua destillata oral verabreicht, die jeweils für wenige Sekunden im Mund behalten werden sollten. Die Salzkonzentration, die von den Patienten gerade noch gegenüber Aqua destillata als salzig erkannt werden konnte, wurde dabei als Geschmacksschwelle definiert (**Abbildung 9**).

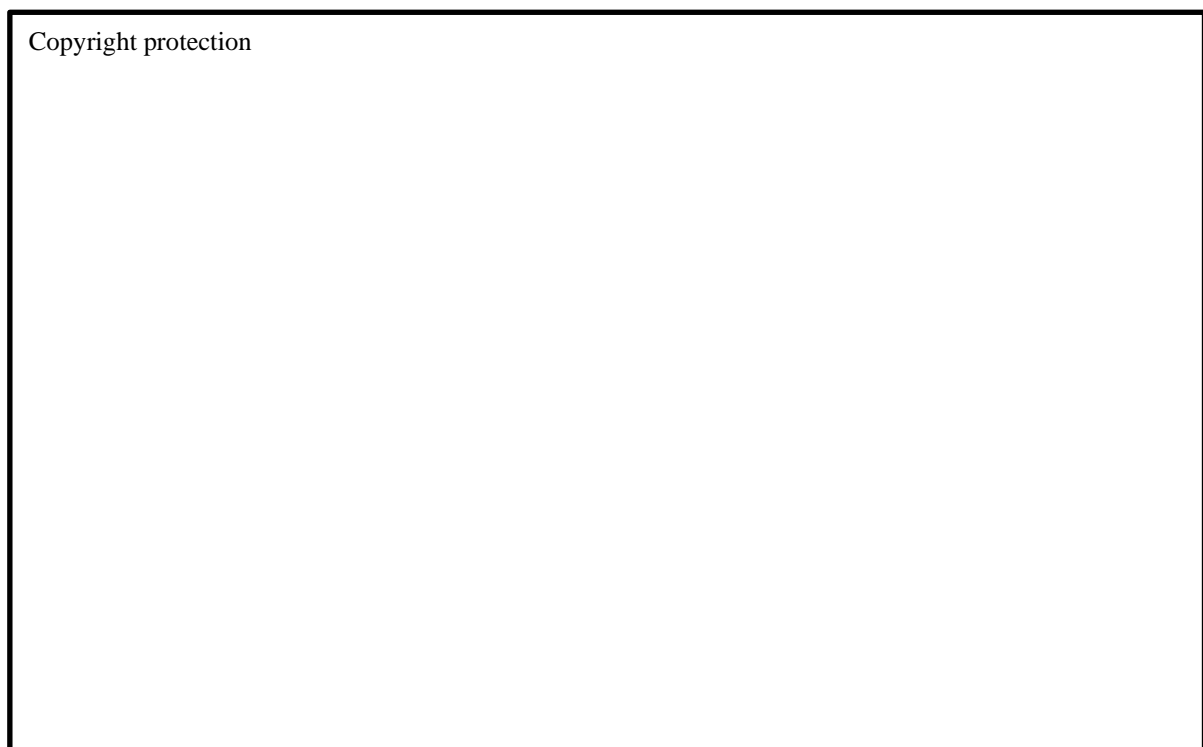


Abbildung 9: Verteilung der Geschmacksschwellen für Kochsalz bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus, essentieller Hypertonie und gesunden normotensiven Kontrollprobanden. (aus Adolf C, et al. [90])

Im Rahmen der Untersuchungen fand sich eine signifikant erhöhte Geschmacksschwelle bei Patienten mit PA, gegenüber den gesunden Probanden mit Normotonie (NC), jedoch auch gegenüber Patienten mit essentieller Hypertonie (EH) (Median 32 mmol/l vs. 24 mmol/l bei EH, $p=0.010$ und 16 mmol/l bei NC, $p<0.001$). Parallel dazu zeigte sich bei Patienten mit PA (10.3 g/d) und EH (11.1 g/d) eine signifikant höhere orale Kochsalzaufnahme als bei den Probanden mit Normotonie (7.3 g/d), die mittels Natriumausscheidung im 24-Stundensammelurin abgeschätzt wurde.

Nach Einleitung der Therapie mittels MRA oder ADX erfolgte eine Verlaufskontrolle. Hierbei kam es zu einer signifikanten Besserung der Geschmackswahrnehmung für Kochsalz, sowohl bei Patienten nach Adrenalektomie (Median 16 mmol/l vs. 32 mmol/l zu Beginn, $p=0.017$) als auch bei Patienten unter Therapie mit MRA (Median 16 mmol/l vs. 32 mmol/l zu Beginn, $p<0.001$; **Abbildung 10**).

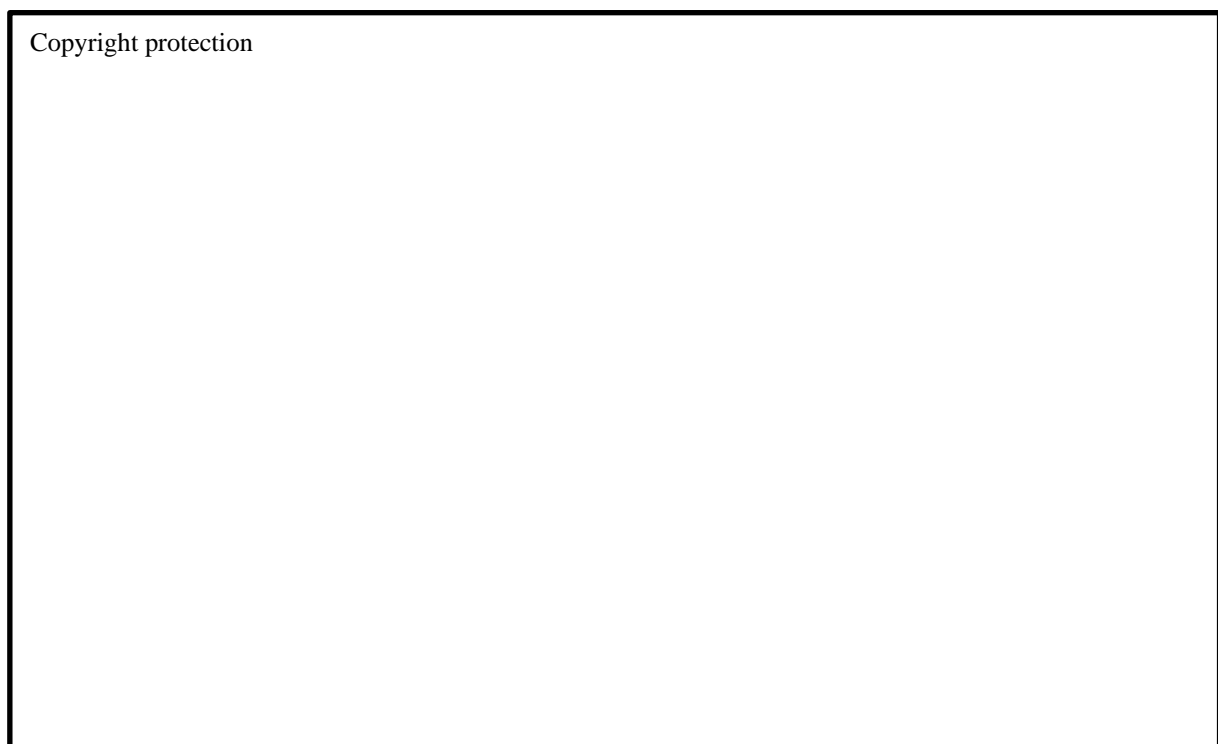


Abbildung 10: Geschmacksschwellen für Kochsalz bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus vor und nach Einleitung der spezifischen Therapie. (aus Adolf C, et al. [90])

Die Geschmackswahrnehmung für Kochsalz blieb hingegen bei 20 gesunden Probanden, die sich einer Verlaufskontrolle unterzogen, unverändert (16 mmol/l vs. 16 mmol/l zu Beginn, $p= 0.438$).

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass die Geschmackswahrnehmung für Salz bei Patienten mit PA eingeschränkt ist und durch die spezifische Therapie des PA mittels ADX oder MRA verbessert werden kann. Die Therapie mit MRA könnte hierbei auch unabhängig vom Vorherrschen eines PA, durch die Verbesserung der Geschmackswahrnehmung von Salz, einen wichtigen Ansatz für die Senkung des Kochsalzkonsums und damit der besseren Einstellung einer arteriellen Hypertonie darstellen.

3. Zusammenfassung und Ausblick

Der primäre Hyperaldosteronismus ist eine allgemein hin anerkannte und relevante Differentialdiagnose im Rahmen der Abklärung einer sekundären Hypertonie, von der ca. 2 Millionen Patienten in der BRD betroffen sind [5,8]. Durch die Einleitung der spezifischen Therapie des PA lässt sich das kardiovaskuläre Risiko der betroffenen Patienten deutlich senken [68,91,92]. Als Musterbeispiel gilt hierbei die unilaterale Adrenalektomie bei einseitiger Erkrankung, die in den meisten Fällen eine biochemische Heilung der Patienten sowie eine Normalisierung des kardiovaskulären Risikos erlaubt. Die Verbesserung des kardiovaskulären Risikos ist auch unter der Therapie mit MRA unbestritten, jedoch ist die Frage einer Gleichwertigkeit gegenüber der ADX Gegenstand von Kontroversen [68,91]. Um einen bestmöglichen Therapieeffekt zu erzielen, erscheint neben einer guten Therapieadhärenz das Erreichen einer suffizienten MR-Blockade wichtiger als früher vermutet und könnte dadurch das kardiovaskuläre Risiko der Patienten beeinflussen [68]. Die Plasmareninkonzentration ist hierbei ein möglicher Marker, der das Ausmaß der MR-Blockade reflektieren und somit der Therapiesteuerung dienen könnte [68,69,71].

Einen weiteren Risikofaktor bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus stellt die Cortisol Co-Sekretion dar: Neben metabolischen Auswirkungen ist diese mutmaßlich auch für die Entstehung der ausgeprägten linksventrikulären Hypertrophie bei Patienten mit PA neben der arteriellen Hypertonie sowie direkten Effekten von Aldosteron von Relevanz, sodass diese im klinischen Alltag stets erfasst und berücksichtigt werden sollte [61,63].

Im Rahmen der metabolischen Alterationen konnten wir zeigen, dass der Aldosteronexzess bei Patienten mit PA zu einer relevanten Verringerung der frühen Phase der Insulinsekretion führt und somit die Entstehung einer diabetischen Stoffwechsellage begünstigen könnte [34]. Darüber hinaus ist auch die Insulin-clearance durch den Aldosteronexzess erhöht und auch hier spielt die Cortisol Co-Sekretion eine Rolle [61,93]. Trotz der Fortschritte ist die genaue

Pathophysiologie weiterhin nicht vollständig geklärt und die Effekte der spezifischen Therapie auf das metabolische Outcome werden teils kontrovers diskutiert, sodass es weiterer prospektiver Studien bedarf [12].

Bezüglich des Osteometabolismus lässt sich feststellen, dass die Knochenumsatzmarker bei Patientinnen mit PA nur gering gegenüber für Alter und BMI gematchten Kontrollprobandinnen erhöht sind. Die Einleitung der Therapie mittels MRA, jedoch nicht mittels ADX, ist hierbei mit einem Rückgang der Knochenmarker vergesellschaftet, was auf einen osteoprotektiven Effekt der MRA-Therapie hinweisen kann [13].

Die vorliegende Arbeit schafft weitere Evidenz für die besondere Rolle der inadäquaten Aufnahme von Natriumchlorid im Rahmen des PA: Die bewusste Reduktion der oralen Salzaufnahme wäre ein mechanistisch an sich einfacher und logischer Schritt zur Vermeidung von Endorganschäden in diesem Patientenkollektiv [94]. In der subjektiven Wahrnehmung kommen die Patienten dieser Empfehlung auch nach, weisen jedoch nach objektiven Gesichtspunkten eine hohe orale Kochsalzaufnahme auf [82]. Dies liegt mutmaßlich auch an den vielen Fallstricken einer längerfristigen Kochsalzreduktion, wie z.B. eine mangelnde intrinsische Motivation oder, dass nur ein geringer Teil der Kochsalzaufnahme der direkten Kontrolle der Patienten unterliegt und somit die Möglichkeiten der Patienten zur Reduzierung der Kochsalzaufnahme stark einschränkt [95]. Im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie konnten wir ferner Anhaltspunkte finden, die auf einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Plasmaaldosteronkonzentration und einer eingeschränkten Geschmackswahrnehmung für Natriumchlorid beim Menschen hinweisen [90]. Durch die Einschränkung der Geschmackswahrnehmung für Natriumchlorid könnte dies eine vermehrte Kochsalzzufuhr begünstigen und damit den Circulus vitosus verstärken. Im Weiteren konnten wir zeigen, dass die unilaterale Adrenalektomie jedoch auch die antihypertensive Therapie mit dem Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten Spironolacton eine signifikante Verbesserung der

Geschmackswahrnehmung für Natriumchlorid bewirkt. Letzteres könnte durch die Verbesserung der gustatorischen Wahrnehmung für Kochsalz helfen die Durchführung einer kochsalzarmen Ernährung zu erleichtern und damit den Weg für neue Präventions- und Behandlungsmöglichkeiten der arteriellen Hypertonie ebnen.

4. Literaturverzeichnis

1. Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1955; 45: 3-17
2. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F, Investigators PS. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2293-2300
3. Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, Nagata H, Izumiyama T. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1589-1593
4. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF, Jr. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1045-1050
5. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, Gabetti L, Mengozzi G, Williams TA, Rabbia F, Veglio F, Mulatero P. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1811-1820
6. Kayser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ, van der Wilt GJ, Carel Bakx J, van der Wel MC, Hermus AR, Lenders JW, Deinum J. Study Heterogeneity and Estimation of Prevalence of Primary Aldosteronism: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2826-2835
7. Buffolo F, Monticone S, Burrello J, Tetti M, Veglio F, Williams TA, Mulatero P. Is Primary Aldosteronism Still Largely Unrecognized? *Horm Metab Res* 2017; 49: 908-914
8. Holstiege J, Akmatov M, Steffen A, Bätzing J. Diagnoseprävalenz der Hypertonie in der vertragsärztlichen Versorgung - aktuelle deutschlandweite Kennzahlen. In: *Versorgungsatlas-Bericht Nr. 20/01: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi); Berlin 2020*
9. Heinrich DA, Adolf C, Rump LC, Quack I, Quinkler M, Hahner S, Januszewicz A, Seufert J, Willenberg HS, Nirschl N, Sturm L, Beuschlein F, Reincke M. Primary aldosteronism: key characteristics at diagnosis: a trend toward milder forms. *Eur J Endocrinol* 2018; 178: 605-611
10. Funder JW. Primary aldosteronism and salt. *Pflugers Arch* 2015; 467: 587-594
11. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF, Jr. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 1889-1916
12. Remde H, Hanslik G, Rayes N, Quinkler M. Glucose Metabolism in Primary Aldosteronism. *Horm Metab Res* 2015; 47: 987-993
13. Adolf C, Braun LT, Fuss CT, Hahner S, Kunzel H, Handgriff L, Sturm L, Heinrich DA, Schneider H, Bidlingmaier M, Reincke M. Spironolactone reduces biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with primary aldosteronism. *Endocrine* 2020, DOI: 10.1007/s12020-020-02348-8:
14. Ceccoli L, Ronconi V, Giovannini L, Marcheggiani M, Turchi F, Boscaro M, Giacchetti G. Bone health and aldosterone excess. *Osteoporos Int* 2013; 24: 2801-2807
15. Wu VC, Chang CH, Wang CY, Lin YH, Kao TW, Lin PC, Chu TS, Chang YS, Chen L, Wu KD, Chueh SJ. Risk of Fracture in Primary Aldosteronism: A Population-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 743-752
16. Rossi GP, Sechi LA, Giacchetti G, Ronconi V, Strazzullo P, Funder JW. Primary aldosteronism: cardiovascular, renal and metabolic implications. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 88-90

17. Maniero C, Fassina A, Guzzardo V, Lenzini L, Amadori G, Pelizzo MR, Gomez-Sanchez C, Rossi GP. Primary hyperparathyroidism with concurrent primary aldosteronism. *Hypertension* 2011; 58: 341-346
18. Hanslik G, Wallaschofski H, Dietz A, Riestler A, Reincke M, Allolio B, Lang K, Quack I, Rump LC, Willenberg HS, Beuschlein F, Quinkler M, Hannemann A, participants of the German Conn's R. Increased prevalence of diabetes mellitus and the metabolic syndrome in patients with primary aldosteronism of the German Conn's Registry. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 665-675
19. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, Mulatero P. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 41-50
20. 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. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1243-1248
21. Marney AM, Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Clin Sci (Lond)* 2007; 113: 267-278
22. Betz MJ, Degenhart C, Fischer E, Pallauf A, Brand V, Linsenmaier U, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Reincke M. Adrenal vein sampling using rapid cortisol assays in primary aldosteronism is useful in centers with low success rates. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 301-306
23. Omata K, Satoh F, Morimoto R, Ito S, Yamazaki Y, Nakamura Y, Anand SK, Guo Z, Stowasser M, Sasano H, Tomlins SA, Rainey WE. Cellular and Genetic Causes of Idiopathic Hyperaldosteronism. *Hypertension* 2018; 72: 874-880
24. Vaidya A, Mulatero P, Baudrand R, Adler GK. The Expanding Spectrum of Primary Aldosteronism: Implications for Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev* 2018; 39: 1057-1088
25. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, Satoh F, Amar L, Quinkler M, Deinum J, Beuschlein F, Kitamoto KK, Pham U, Morimoto R, Umakoshi H, Prejbisz A, Kocjan T, Naruse M, Stowasser M, Nishikawa T, Young WF, Jr., Gomez-Sanchez CE, Funder JW, Reincke M, Primary Aldosteronism Surgery Outcome i. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 689-699
26. Burrello J, Burrello A, Stowasser M, Nishikawa T, Quinkler M, Prejbisz A, Lenders JWM, Satoh F, Mulatero P, Reincke M, Williams TA. The Primary Aldosteronism Surgical Outcome Score for the Prediction of Clinical Outcomes After Adrenalectomy for Unilateral Primary Aldosteronism. *Ann Surg* 2020; 272: 1125-1132
27. Zarnegar R, Young WF, Jr., Lee J, Sweet MP, Kebebew E, Farley DR, Thompson GB, Grant CS, Clark OH, Duh QY. The aldosteronoma resolution score: predicting complete resolution of hypertension after adrenalectomy for aldosteronoma. *Ann Surg* 2008; 247: 511-518
28. Reincke M, Meisinger C, Holle R, Quinkler M, Hahner S, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Seissler J, Endres S, Participants of the German Conn's R. Is primary aldosteronism associated with diabetes mellitus? Results of the German Conn's Registry. *Horm Metab Res* 2010; 42: 435-439
29. Saiki A, Otsuki M, Tamada D, Kitamura T, Shimomura I, Kurihara I, Ichijo T, Takeda Y, Katabami T, Tsuiki M, Wada N, Yanase T, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Inagaki N, Yoshimoto T, Okamoto R, Takahashi K, Kobayashi H, Tamura K, Kamemura K, Yamamoto K, Izawa S, Kakutani M, Yamada M, Tanabe A, Naruse M. Diabetes Mellitus Itself Increases Cardio-Cerebrovascular Risk and Renal Complications in Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105:
30. Fallo F, Pilon C, Urbanet R. Primary aldosteronism and metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2012; 44: 208-214
31. Corry DB, Tuck ML. The effect of aldosterone on glucose metabolism. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 106-109

32. Pierluissi J, Navas FO, Ashcroft SJ. Effect of adrenal steroids on insulin release from cultured rat islets of Langerhans. *Diabetologia* 1986; 29: 119-121
33. Henquin JC. Regulation of insulin secretion: a matter of phase control and amplitude modulation. *Diabetologia* 2009; 52: 739-751
34. Fischer E, Adolf C, Pallauf A, Then C, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Seissler J, Reincke M. Aldosterone excess impairs first phase insulin secretion in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2513-2520
35. Kaga M, Utsumi T, Tanaka T, Kono T, Nagano H, Kawamura K, Kamiya N, Imamoto T, Nihei N, Naya Y, Suzuki H, Ichikawa T. Risk of New-Onset Dyslipidemia After Laparoscopic Adrenalectomy in Patients with Primary Aldosteronism. *World J Surg* 2015; 39: 2935-2940
36. Adolf C, Asbach E, Dietz AS, Lang K, Hahner S, Quinkler M, Rump LC, Bidlingmaier M, Treitl M, Ladurner R, Beuschlein F, Reincke M. Worsening of lipid metabolism after successful treatment of primary aldosteronism. *Endocrine* 2016; 54: 198-205
37. Adolf C, Berends AMA, Connelly MA, Reincke M, Dullaart RPF. Lipoprotein insulin resistance score and branched-chain amino acids increase after adrenalectomy for unilateral aldosterone-producing adenoma: a preliminary study. *Endocrine* 2020; 68: 420-426
38. Salcuni AS, Carnevale V, Battista C, Palmieri S, Eller-Vainicher C, Guarnieri V, Pugliese F, Guglielmi G, Desina G, Minisola S, Chiodini I, Scillitani A. Primary aldosteronism as a cause of secondary osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2017; 177: 431-437
39. Law PH, Sun Y, Bhattacharya SK, Chhokar VS, Weber KT. Diuretics and bone loss in rats with aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 142-146
40. Runyan AL, Chhokar VS, Sun Y, Bhattacharya SK, Runyan JW, Weber KT. Bone loss in rats with aldosteronism. *Am J Med Sci* 2005; 330: 1-7
41. Kim BJ, Kwak MK, Ahn SH, Kim H, Lee SH, Koh JM. Lower Trabecular Bone Score in Patients With Primary Aldosteronism: Human Skeletal Deterioration by Aldosterone Excess. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 615-621
42. Notsu M, Yamauchi M, Yamamoto M, Nawata K, Sugimoto T. Primary Aldosteronism as a Risk Factor for Vertebral Fracture. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1237-1243
43. Salcuni AS, Palmieri S, Carnevale V, Morelli V, Battista C, Guarnieri V, Guglielmi G, Desina G, Eller-Vainicher C, Beck-Peccoz P, Scillitani A, Chiodini I. Bone involvement in aldosteronism. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 2217-2222
44. Wu CH, Chang YF, Chen CH, Lewiecki EM, Wuster C, Reid I, Tsai KS, Matsumoto T, Mercado-Asis LB, Chan DC, Hwang JS, Cheung CL, Saag K, Lee JK, Tu ST, Xia W, Yu W, Chung YS, Ebeling P, Mithal A, Ferrari SL, Cooper C, Lin GT, Yang RS. Consensus Statement on the Use of Bone Turnover Markers for Short-Term Monitoring of Osteoporosis Treatment in the Asia-Pacific Region. *J Clin Densitom* 2019, DOI: 10.1016/j.jocd.2019.03.004:
45. Ross PD, Knowlton W. Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 297-302
46. Barzilay JI, Davis BR, Pressel SL, Ghosh A, Puttnam R, Margolis KL, Whelton PK. The Impact of Antihypertensive Medications on Bone Mineral Density and Fracture Risk. *Curr Cardiol Rep* 2017; 19: 76
47. Rossi E, Sani C, Perazzoli F, Casoli MC, Negro A, Dotti C. Alterations of calcium metabolism and of parathyroid function in primary aldosteronism, and their reversal by spironolactone or by surgical removal of aldosterone-producing adenomas. *Am J Hypertens* 1995; 8: 884-893
48. Carbone LD, Cross JD, Raza SH, Bush AJ, Sepanski RJ, Dhawan S, Khan BQ, Gupta M, Ahmad K, Khouzam RN, Dishmon DA, Nesheiwat JP, Hajjar MA, Chishti WA, Nasser W, Khan M, Womack CR, Cho T, Haskin AR, Weber KT. Fracture risk in men with congestive heart failure risk reduction with spironolactone. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 135-138
49. Chhokar VS, Sun Y, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Myers LK, Xing Z, Smith RA, Gerling IC, Weber KT. Hyperparathyroidism and the calcium paradox of aldosteronism. *Circulation* 2005; 111: 871-878
50. Rude RK, Singer FR, Gruber HE. Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency. *J Am Coll Nutr* 2009; 28: 131-141

51. Ha J, Kim SA, Lim K, Shin S. The association of potassium intake with bone mineral density and the prevalence of osteoporosis among older Korean adults. *Nutr Res Pract* 2020; 14: 55-61
52. Kong SH, Kim JH, Hong AR, Lee JH, Kim SW, Shin CS. Dietary potassium intake is beneficial to bone health in a low calcium intake population: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) (2008-2011). *Osteoporos Int* 2017; 28: 1577-1585
53. Aluoch AO, Jessee R, Habal H, Garcia-Rosell M, Shah R, Reed G, Carbone L. Heart failure as a risk factor for osteoporosis and fractures. *Curr Osteoporos Rep* 2012; 10: 258-269
54. Moghetti P, Castello R, Zamberlan N, Rossini M, Gatti D, Negri C, Tosi F, Muggeo M, Adami S. Spironolactone, but not flutamide, administration prevents bone loss in hyperandrogenic women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1250-1254
55. de Villiers TJ, Altomare C, Particco M, Gambacciani M. Effects of ospemifene on bone in postmenopausal women. *Climacteric* 2019; 22: 442-447
56. Fumoto T, Ishii KA, Ito M, Berger S, Schutz G, Ikeda K. Mineralocorticoid receptor function in bone metabolism and its role in glucocorticoid-induced osteopenia. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 447: 407-412
57. Beavan S, Horner A, Bord S, Ireland D, Compston J. Colocalization of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in human bone. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1496-1504
58. Catena C, Colussi G, Marzano L, Sechi LA. Aldosterone and the heart: from basic research to clinical evidence. *Horm Metab Res* 2012; 44: 181-187
59. Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, Canali C, Graniero GR, Palatini P, Pessina AC. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1996; 27: 1039-1045
60. Muiesan ML, Salvetti M, Paini A, Agabiti-Rosei C, Monteduro C, Galbassini G, Belotti E, Aggiusti C, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Inappropriate left ventricular mass in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2008; 52: 529-534
61. Arlt W, Lang K, Sitch AJ, Dietz AS, Rhayem Y, Bancos I, Feuchtinger A, Chortis V, Gilligan LC, Ludwig P, Riester A, Asbach E, Hughes BA, O'Neil DM, Bidlingmaier M, Tomlinson JW, Hassan-Smith ZK, Rees DA, Adolf C, Hahner S, Quinkler M, Dekkers T, Deinum J, Biehl M, Keevil BG, Shackleton CHL, Deeks JJ, Walch AK, Beuschlein F, Reincke M. Steroid metabolome analysis reveals prevalent glucocorticoid excess in primary aldosteronism. *JCI Insight* 2017; 2:
62. Shenasa M, Shenasa H. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death. *Int J Cardiol* 2017; 237: 60-63
63. Adolf C, Kohler A, Franke A, Lang K, Riester A, Low A, Heinrich DA, Bidlingmaier M, Treitl M, Ladurner R, Beuschlein F, Arlt W, Reincke M. Cortisol Excess in Patients With Primary Aldosteronism Impacts Left Ventricular Hypertrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 4543-4552
64. Muiesan ML, Lupia M, Salvetti M, Grigoletto C, Sonino N, Boscaro M, Rosei EA, Mantero F, Fallo F. Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2275-2279
65. Rossi GP, Cesari M, Cuspidi C, Maiolino G, Cicala MV, Bisogni V, Mantero F, Pessina AC. Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hypertrophy with treatment of primary aldosteronism. *Hypertension* 2013; 62: 62-69
66. Marzano L, Colussi G, Sechi LA, Catena C. Adrenalectomy is comparable with medical treatment for reduction of left ventricular mass in primary aldosteronism: meta-analysis of long-term studies. *Am J Hypertens* 2015; 28: 312-318
67. Indra T, Holaj R, Strauch B, Rosa J, Petrak O, Somloova Z, Widimsky J, Jr. Long-term effects of adrenalectomy or spironolactone on blood pressure control and regression of left ventricle hypertrophy in patients with primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015; 16: 1109-1117
68. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 51-59

69. Köhler A, Sarkis A, Heinrich D, Müller L, Handgriff L, Deniz S, Schneider H, Künzel H, Ladurner R, Reincke M, Adolf C. Renin a marker for left ventricular hypertrophy in primary aldosteronism: a cohort study. *Eur J Endocrinol*. [accepted for publication]
70. Funder JW. Primary aldosteronism and cardiovascular risk, before and after treatment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 5-7
71. Lechner B, Lechner K, Heinrich DA, Adolf C, Holler F, Schneider H, Beuschlein F, Reincke M. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Medical treatment of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol* 2019, DOI: 10.1530/EJE-19-0215:
72. Murata M, Kitamura T, Tamada D, Mukai K, Kurebayashi S, Yamamoto T, Hashimoto K, Hayashi RD, Kouhara H, Takeiri S, Kajimoto Y, Nakao M, Hamasaki T, Otsuki M, Shimomura I. Plasma aldosterone level within the normal range is less associated with cardiovascular and cerebrovascular risk in primary aldosteronism. *J Hypertens* 2017; 35: 1079-1085
73. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1318-1327
74. Lottspeich C, Kohler A, Czihal M, Heinrich DA, Schneider H, Handgriff L, Reincke M, Adolf C. Atherosclerotic Burden and Arterial Stiffness are Not Increased in Patients with Milder Forms of Primary Aldosteronism Compared to Patients with Essential Hypertension. *Horm Metab Res* 2021, DOI: 10.1055/a-1326-2164:
75. Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE, Blomme EA, Polly ML, McMahon EG. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int* 2003; 63: 1791-1800
76. Rocha R, Stier CT, Jr., Kifor I, Ochoa-Maya MR, Rennke HG, Williams GH, Adler GK. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology* 2000; 141: 3871-3878
77. Brilla CG, Weber KT. Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis. *J Lab Clin Med* 1992; 120: 893-901
78. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011; 378: 380-382
79. Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Lower levels of sodium intake and reduced cardiovascular risk. *Circulation* 2014; 129: 981-989
80. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, Group ESCSD. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-3104
81. [Anonymous]. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2003; 916: i-viii, 1-149, backcover
82. Adolf C, Heinrich DA, Holler F, Lechner B, Nirschl N, Sturm L, Gorge V, Riester A, Williams TA, Treitl M, Ladurner R, Beuschlein F, Reincke M. Patients with primary aldosteronism respond to unilateral adrenalectomy with long-term reduction in salt intake. *J Clin Endocrinol Metab* 2019, DOI: 10.1210/clinem/dgz051:
83. Dahl LK. Salt intake and salt need. *N Engl J Med* 1958; 258: 1205-1208 concl
84. Sakai RR, Nicolaidis S, Epstein AN. Salt appetite is suppressed by interference with angiotensin II and aldosterone. *Am J Physiol* 1986; 251: R762-768
85. Catena C, Colussi G, Novello M, Verheyen ND, Bertin N, Pilz S, Tomaschitz A, Sechi LA. Dietary Salt Intake Is a Determinant of Cardiac Changes After Treatment of Primary Aldosteronism: A Prospective Study. *Hypertension* 2016; 68: 204-212
86. Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, Haemels V, Penders J, Dupont M, Tang WHW, Droogne W, Mullens W. Spironolactone to increase natriuresis in congestive heart failure with cardiorenal syndrome. *Acta Cardiol* 2019; 74: 100-107
87. Fu Y, Vallon V. Mineralocorticoid-induced sodium appetite and renal salt retention: evidence for common signaling and effector mechanisms. *Nephron Physiol* 2014; 128: 8-16

88. Chandrashekar J, Kuhn C, Oka Y, Yarmolinsky DA, Hummler E, Ryba NJ, Zuker CS. The cells and peripheral representation of sodium taste in mice. *Nature* 2010; 464: 297-301
89. Sakamoto T, Fujii A, Saito N, Kondo H, Ohuchi A. Alteration of amiloride-sensitive salt taste nerve responses in aldosterone/NaCl-induced hypertensive rats. *Neurosci Res* 2016; 108: 60-66
90. Adolf C, Gorge V, Heinrich DA, Hoster E, Schneider H, Handgriff L, Kunzel H, Sturm L, Beuschlein F, Reincke M. Altered Taste Perception for Sodium Chloride in Patients With Primary Aldosteronism: A Prospective Cohort Study. *Hypertension* 2021; 77: 1332-1340
91. Satoh M, Maruhashi T, Yoshida Y, Shibata H. Systematic review of the clinical outcomes of mineralocorticoid receptor antagonist treatment versus adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. *Hypertens Res* 2019; 42: 817-824
92. Sechi LA, Colussi G, Di Fabio A, Catena C. Cardiovascular and renal damage in primary aldosteronism: outcomes after treatment. *Am J Hypertens* 2010; 23: 1253-1260
93. Adler GK, Murray GR, Turcu AF, Nian H, Yu C, Solorzano CC, Manning R, Peng D, Luther JM. Primary Aldosteronism Decreases Insulin Secretion and Increases Insulin Clearance in Humans. *Hypertension* 2020; 75: 1251-1259
94. Adolf C, Schneider H, Heinrich DA, Handgriff L, Reincke M. Salt Appetite and its Effects on Cardiovascular Risk in Primary Aldosteronism. *Horm Metab Res* 2020; 52: 386-393
95. Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, Elliott P. Salt intakes around the world: implications for public health. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 791-813

5. Abkürzungsverzeichnis

ADX	Adrenalektomie
APA	Unilaterales Nebennierenadenom
ARQ	Aldosteron-Renin-Quotient
BAH	Bilaterale Nebennierenrindenhyperplasie
BAP	Knochenspezifische alkalische Phosphatase
BMI	Body-Mass-Index
BRD	Bundesrepublik Deutschland
DBP	Diastolischer Blutdruck
DDD	Tagesäquivalenzdosis
EH	Essentielle Hypertonie
ENaC	Epithelialer Natriumkanal
HDL	High Density Lipoprotein
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin A1c
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
IVGTT	Intravenöser Glukosetoleranztest
LDL	Low Density Lipoprotein
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVM	Linksventrikuläre Masse
LVMI	Linksventrikulärer Masseindex
MR	Mineralokortikoidrezeptor
MRA	Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
NaCl	Natriumchlorid
NC	Normotonie
PA	Primärer Hyperaldosteronismus

PINP	Prokollagen Typ I N-Propeptid
SBP	Systolischer Blutdruck
TGE	Gesamtglukokortikoidausscheidung im Urin
THAldo	Tetrahydroaldosteron
TrAP	Tartrat-resistente saure Phosphatase
TRL	Triglycerid-reiche Lipoproteine

6. Publikationsverzeichnis

Originalpublikationen als Erst- oder Letztautor (*geteilt)

2021

Köhler A, Sarkis AL, Heinrich DA, Müller L, Handgriff L, Deniz S, Schneider H, Künzel H, Ladurner R, Reincke M, **Adolf C**. Renin a marker for left ventricular hypertrophy in primary aldosteronism: a cohort study. *Eur J Endocrinol*. [accepted for publication].

Adolf C, Gorge V, Heinrich DA, Hoster E, Schneider H, Handgriff L, Künzel H, Sturm L, Beuschlein F, Reincke M. Altered Taste Perception for Sodium Chloride in Patients With Primary Aldosteronism: A Prospective Cohort Study. *Hypertension*. 2021 Apr;77(4):1332-1340. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16440. Epub 2021 Mar 1.

Lottspeich C, Köhler A, Czihal M, Heinrich DA, Schneider H, Handgriff L, Reincke M, **Adolf C**. Atherosclerotic burden and arterial stiffness are not increased in patients with milder forms of primary aldosteronism compared to patients with essential hypertension. *Horm Metab Res*. 2021 Jan 13. doi: 10.1055/a-1326-2164.

2020

Adolf C, Braun LT, Fuss CT, Hahner S, Künzel H, Handgriff L, Sturm L, Heinrich DA, Schneider H, Bidlingmaier M, Reincke M. Spironolactone reduces biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with primary aldosteronism. *Endocrine*. 2020 Sep;69(3):625-633.

Adolf C*, Berends AMA*, Connelly MA, Reincke M, Dullaart RPF. Lipoprotein insulin resistance score and branched-chain amino acids increase after adrenalectomy for unilateral aldosterone-producing adenoma: a preliminary study. *Endocrine*. 2020 May;68(2):420-426.

Adolf C, Heinrich DA, Holler F, Lechner B, Nirschl N, Sturm L, Gorge V, Riester A, Williams TA, Treitl M, Ladurner R, Beuschlein F, Reincke M. Patients With Primary Aldosteronism Respond to Unilateral Adrenalectomy With Long-Term Reduction in Salt Intake. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3):e484-93.

2018

Adolf C*, Köhler A*, Franke A, Lang K, Riester A, Löw A, Heinrich DA, Bidlingmaier M, Treitl M, Ladurner R, Beuschlein F, Arlt W, Reincke M. Cortisol excess in patients with primary aldosteronism impacts on left ventricular hypertrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Dec 1;103(12):4543-4552.

2016

Adolf C, Asbach E, Dietz AS, Lang K, Hahner S, Quinkler M, Rump LC, Bidlingmaier M, Treitl M, Ladurner R, Beuschlein F, Reincke M. Worsening of lipid metabolism after successful treatment of primary aldosteronism. *Endocrine.* 2016 Oct;54(1):198-205

2013

Fischer E*, **Adolf C***, Pallauf A, Then C, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Seissler J, Reincke M. Aldosterone excess impairs first phase insulin secretion in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;98(6):2513-20.

Originalpublikationen als Koautor

2021

Bauer A, Schreinlechner M, Sappeler N, Dolejsi T, Tilg H, Aulinger BA, Weiss G, Bellmann-Weiler R, **Adolf C**, Wolf D, Pirklbauer M, Graziadei I, Gänzer H, von Bary C, May AE, Wöll E, von Scheidt W, Rassaf T, Duerschmied D, Brenner C, Kääb S, Metzler B, Joannidis M, Kain HU, Kaiser N, Schwinger R, Witzendichler B, Alber H, Straube F, Hartmann N, Achenbach S, von Bergwelt-Baildon M, von Stülpnagel L, Schoenherr S, Forer L, Embacher-Aichhorn S, Mansmann U, Rizas KD, Massberg S; ACEI-COVID investigators. Discontinuation versus continuation of renin-angiotensin-system inhibitors in COVID-19 (ACEI-COVID): a prospective, parallel group, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Jun 11:S2213-2600(21)00214-9. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00214-9.

Murck H, **Adolf C**, Schneider A, Schlageter L, Heinrich D, Ritzel K, Sturm L, Quinkler M, Beuschlein F, Reincke M, Künzel H. Differential effects of reduced mineralocorticoid receptor activation by unilateral adrenalectomy vs mineralocorticoid antagonist treatment in patients with primary aldosteronism - Implications for depression and anxiety. *J Psychiatr Res.* 2021 May;137:376-382. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.02.064. Epub 2021 Mar 13.

Gendretzig P, Künzel HE, **Adolf C**, Handgriff L, Müller L, Holler F, Sturm L, Heinrich DA, Reincke M, Quinkler M. Autonomous cortisol secretion influences psychopathological symptoms in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Feb 17;dgab099. doi: 10.1210/clinem/dgab099.

Yang Y, Tetti M, Vohra T, **Adolf C**, Seissler J, Hristov M, Belavgeni A, Bidlingmaier M, Linkermann A, Mulatero P, Beuschlein F, Reincke M, Williams TA. BEX1 Is Differentially Expressed in Aldosterone-Producing Adenomas and Protects Human Adrenocortical Cells From Ferroptosis. *Hypertension.* 2021 May 5;77(5):1647-1658. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16774. Epub 2021 Mar 22.

Burrello J, Amongero M, Buffolo F, Sconfienza E, Forestiero V, Burrello A, **Adolf C**, Handgriff L, Reincke M, Veglio F, Williams TA, Monticone S, Mulatero P. Development of a Prediction Score to Avoid Confirmatory Testing in Patients With Suspected Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Mar 25;106(4):e1708-e1716. doi: 10.1210/clinem/dgaa974.

2020

Murck H, Schlageter L, Schneider A, **Adolf C**, Heinrich D, Quinkler M, Beuschlein F, Reincke M, Künzel H. The potential pathophysiological role of aldosterone and the mineralocorticoid receptor in anxiety and depression - Lessons from primary aldosteronism. *J Psychiatr Res.* 2020 Nov;130:82-88.

Burrello J, Burrello A, Pieroni J, Sconfienza E, Forestiero V, Rabbia P, **Adolf C**, Reincke M, Veglio F, Williams TA, Monticone S, Mulatero P. Development and Validation of Prediction Models for Subtype Diagnosis of Patients With Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Oct 1;105(10):dgaa379.

Handgriff L, **Adolf C**, Heinrich DA, Braun L, Nirschl N, Sturm L, Ladurner R, Ricke J, Seidensticker M, Bidlingmaier M, Reincke M. The Impact of Glucocorticoid Co-Secretion in Primary Aldosteronism on Thyroid Autoantibody Titers During the Course of Disease. *Horm Metab Res.* 2020 Jun;52(6):404-411.

2019

Heinrich DA, **Adolf C**, Holler F, Lechner B, Schneider H, Riester A, Nirschl N, Sturm L, Wang X, Ladurner R, Seidensticker M, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Reincke M. Adrenal Insufficiency After Unilateral Adrenalectomy in Primary Aldosteronism: Long-Term Outcome and Clinical Impact. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Nov 1;104(11):5658-5664.

Heinrich DA, **Adolf C**, Quinkler M, Holler F, Lechner B, Nirschl N, Sturm L, Gorge V, Beuschlein F, Reincke M. Safety of medical adjustment and confirmatory testing in the diagnostic work-up of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol.* 2019 Oct;181(4):421-428.

Gerards J, Heinrich DA, **Adolf C**, Meisinger C, Rathmann W, Sturm L, Nirschl N, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Thorand B, Peters A, Reincke M, Roden M, Quinkler M. Impaired Glucose Metabolism in Primary Aldosteronism is Associated With Cortisol Co-Secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Mar 13.

Engler L, **Adolf C**, Heinrich D, Brem AK, Riester A, Franke A, Beuschlein F, Reincke M, Steiger A, Kunzel H. Effects of chronically high levels of aldosterone on different cognitive dimensions: an investigation in patients with primary aldosteronism. *Endocr Connect.* 2019 Mar 1.

Engler L, Heinrich DA, **Adolf C**, Riester A, Franke A, Pawlowski M, Beuschlein F, Reincke M, Steiger A, Kunzel H. Sleep-EEG in patients with primary aldosteronism in comparison to healthy controls and patients with depression. *J Psychiatr Res.* 2019 Feb 23;112:52-60.

2018

Williams TA, Burrello J, Sechi LA, Fardella CE, Matrozova J, **Adolf C**, Baudrand R, Bernardi S, Beuschlein F, Catena C, Dumas M, Fallo F, Giacchetti G, Heinrich DA, Saint-Hilary G, Jansen PM, Januszewicz A, Kocjan T, Nishikawa T, Quinkler M, Satoh F, Umakoshi H, Widimsky J Jr, Hahner S, Douma S, Stowasser M, Mulatero P, Reincke M. Computed Tomography and Adrenal Venous Sampling in the Diagnosis of Unilateral Primary Aldosteronism. *Hypertension.* 2018 Jul 9.

Heinrich DA, **Adolf C**, Rump LC, Quack I, Quinkler M, Hahner S, Januszewicz A, Seufert J, Willenberg HS, Nirschl N, Sturm L, Beuschlein F, Reincke M. Primary aldosteronism: key characteristics at diagnosis: a trend toward milder forms. *Eur J Endocrinol.* 2018 Jun;178(6):605-611.

Schmelter V, März E, **Adolf C**, Wölfel TL, Lottspeich C, Fischer MR, Schmidmaier R. Ward rounds in internal medicine: Validation of an Entrustable Professional Activity (EPA) observation checklist. *GMS J Med Educ.* 2018 May 15;35(2).

Hannich M, Wallaschofski H, Nauck M, Reincke M, **Adolf C**, Völzke H, Rettig R, Hannemann A. Physiological Aldosterone Concentrations Are Associated with Alterations of Lipid Metabolism: Observations from the General Population. *Int J Endocrinol.* 2018 Mar 27; 2018:4128174.

2017

Braun LT, Zottmann JM, **Adolf C**, Lottspeich C, Then C, Wirth S, Fischer MR, Schmidmaier R. Representation scaffolds improve diagnostic efficiency in medical students. *Med Educ.* 2017 Nov;51(11):1118-1126.

Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, **Adolf C**, Satoh F, Amar L, Quinkler M, Deinum J, Beuschlein F, Kitamoto KK, Pham U, Morimoto R, Umakoshi H, Prejbisz A, Kocjan T, Naruse M, Stowasser M, Nishikawa T, Young WF Jr, Gomez-Sanchez CE, Funder JW, Reincke M. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Sep;5(9):689-699.

Grotevendt A, Wallaschofski H, Reincke M, **Adolf C**, Quinkler M, Nauck M, Hoffmann W, Rettig R, Hannemann A. Associations of aldosterone and renin concentrations with inflammation-the Study of Health in Pomerania and the German Conn's Registry. *Endocrine.* 2017 Aug;57(2):298-307.

Arlt W, Lang K, Sitch AJ, Dietz AS, Rhayem Y, Bancos I, Feuchtinger A, Chortis V, Gilligan LC, Ludwig P, Riester A, Asbach E, Hughes BA, O'Neil DM, Bidlingmaier M, Tomlinson JW, Hassan-Smith ZK, Rees DA, **Adolf C**, Hahner S, Quinkler M, Dekkers T, Deinum J, Biehl M,

Keevil BG, Shackleton CHL, Deeks JJ, Walch AK, Beuschlein F, Reincke M. Steroid metabolome analysis reveals prevalent glucocorticoid excess in primary aldosteronism. *JCI Insight*. 2017 Apr 20;2(8)

Spyroglou A, **Adolf C**, Hahner S, Quinkler M, Ladurner R, Reincke M, Beuschlein F. Changes in Body Mass Index in Pheochromocytoma Patients Following Adrenalectomy. *Horm Metab Res*. 2017 Mar;49(3):208-213.

Übersichtsarbeiten

2020

Adolf C, Schneider H, Heinrich DA, Handgriff L, Reincke M. Salt Appetite and its Effects on Cardiovascular Risk in Primary Aldosteronism. *Horm Metab Res*. 2020 Jun;52(6):386-393.

2019

Lechner B, Lechner K, Heinrich D, **Adolf C**, Holler F, Schneider H, Beuschlein F, Reincke M. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Medical treatment of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*. 2019 Oct;181(4):R147-R153

Holler F, Heinrich DA, **Adolf C**, Lechner B, Bidlingmaier M, Eisenhofer G, Williams TA, Reincke M. Steroid Profiling and Immunohistochemistry for Subtyping and Outcome Prediction in Primary Aldosteronism-a Review. *Curr Hypertens Rep*. 2019 Sep 3;21(10):77.

2015

Adolf C, Freibothe I, Seißler J, Lechner A: Current concepts in diagnostics and therapy of diabetes mellitus. *Radiologe*. 2015 Apr;55(4):295-8

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich denjenigen danken, die mich auf meinem bisherigen wissenschaftlichen Weg begleitet haben: Allen voran Herrn Prof. Dr. med. Martin Reincke, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV, der mich als wissenschaftlicher Mentor von der Promotion an begleitete und mir stets seine wohlwollende Unterstützung sowie sein Interesse bezüglich meines wissenschaftlichen Werdegangs zu teil werden ließ. Darüber hinaus aber auch bei Herrn Prof. Dr. med. Roland Ladurner sowie Herrn Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Matthias Kroiss, die als Fachmentoren meine Habilitation betreuten und begleiteten.

Im Weiteren gilt mein Dank allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Endokrinologischen Ambulanz und des Endokrinologischen Forschungslabors für die stets gute Zusammenarbeit und die freundliche und kollegiale Atmosphäre sowie allen Beteiligten des Deutschen Conn-Registers: den Study Nurses, den Doktorandinnen und Doktoranden aber auch den ärztlichen Kolleginnen und Kollegen aller beteiligten Zentren, die durch ihre Arbeit einen wesentlichen Beitrag zu den Forschungserfolgen im Bereich des primären Hyperaldosteronismus geleistet haben. Weiterhin gilt mein Dank allen Patientinnen und Patienten, die sich freundlicherweise bereit erklärt haben an den wissenschaftlichen Studien teilzunehmen.

Danken möchte ich auch meiner Familie und speziell meinen Eltern, die mir viele Freiheiten ermöglichten und ohne deren stete Unterstützung diese Arbeit und mein Werdegang nicht möglich gewesen wären. Ein großer Dank gilt auch meiner Frau Lisa für ihre verständnisvolle Unterstützung und ihre Ermutigungen in der arbeitsreichen Zeit.