

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Endokrinologie, Diabetologie  
und Ernährungswissenschaften, Charité Campus Mitte der  
Medizinischen Fakultät Charité Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei Patienten mit primärem  
Hyperaldosteronismus – Ergebnisse des Deutschen Conn-Registers**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité Universitätsmedizin

von Verena Georgia Fourkiotis  
aus Rosenheim

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. M. Quinkler  
2. Prof. Dr. med. H. Wallaschofski  
3. Prof. Dr. med. S. Petersenn

Datum der Promotion: 25.10.2013

# I. Inhaltsverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| <b>I. Inhaltsverzeichnis .....</b>   | <b>I</b>     |
| <b>II. Abkürzungsverzeichnis .....</b>   | <b>IV</b>    |
| <b>III. Abbildungsverzeichnis .....</b>  | <b>VI</b>    |
| <b>IV. Tabellenverzeichnis.....</b>  | <b>VII</b>   |
| <br>   |              |
| <b>1. Einleitung.....</b>  | <b>1</b>     |
| <b>1.1 Klinik des primären Hyperaldosteronismus.....</b>   | <b>1</b>     |
| 1.1.1 Ätiologie und Pathophysiologie des primären Hyperaldosteronismus .....   | 1            |
| 1.1.2 Klinisches Bild und Einteilung des primären Hyperaldosteronismus.....  | 1            |
| 1.1.3 Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus .....   | 2            |
| 1.1.4 Therapie des primären Hyperaldosteronismus.....  | 3            |
| 1.1.5 Bedeutung des primären Hyperaldosteronismus als Hypertonieursache .....  | 4            |
| <b>1.2 Auswirkungen des primären Hyperaldosteronismus auf die Nierenfunktion –<br/>    Erkenntnisse aus klinischen Studien .....</b> | <b>4</b>     |
| 1.2.1 Proteinurie.....   | 5            |
| 1.2.2 Glomeruläre Hyperfiltration.....   | 6            |
| 1.2.3 Die Rolle der 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 .....   | 7            |
| <b>1.3 Erkenntnisse aus Tiermodellen .....</b>   | <b>8</b>     |
| 1.3.1 Entzündungsprozesse .....  | 8            |
| 1.3.2 Podozytenschädigung .....  | 9            |
| 1.3.3 Aldosteroninduzierte DNA-Schädigung und Zellalterung .....   | 10           |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| 1.3.4     | Nicht-genomische Effekte von Aldosteron .....                     | 10        |
| <b>2.</b> | <b>Ziele der Arbeit .....</b>                                     | <b>12</b> |
| <b>3.</b> | <b>Methodik.....</b>  | <b>13</b> |
| 3.1       | Das Deutsche Conn-Register .....                                  | 13        |
| 3.2       | Datenerhebung.....  | 13        |
| 3.3       | Beurteilung der Nierenfunktion .....                              | 15        |
| 3.4       | Studienpopulation .....   | 16        |
| 3.5       | Statistische Methoden .....                                       | 17        |
| <b>4.</b> | <b>Ergebnisse .....</b>   | <b>19</b> |
| 4.1       | Therapieerfolge und Nierenfunktionsparameter – Kohorte 1 .....    | 19        |
| 4.1.1     | Deskriptive Statistik der Kohorte 1 .....                         | 19        |
| 4.1.2     | Verlaufsbeobachtung der Kohorte 1 .....                           | 20        |
| 4.1.3     | Unterschiede verschiedener Therapieformen - Kohorte 1 .....       | 20        |
| 4.1.4     | Regressionsanalyse Kohorte 1 .....                                | 23        |
| 4.2       | Therapieerfolge und Nierenfunktionsparameter – Kohorte 2 .....    | 23        |
| 4.2.1     | Deskriptive Statistik der Kohorte 2.....                          | 23        |
| 4.2.2     | Verlaufsbeobachtung der Kohorte 2 .....                           | 24        |
| 4.2.3     | Unterschiede verschiedener Therapieformen - Kohorte 2 .....       | 24        |
| 4.2.4     | Regressionsanalyse Kohorte 2.....                                 | 28        |
| 4.3       | Mangelnder nächtlicher Blutdruckabfall und Nierenfunktion .....   | 30        |
| 4.3.1     | Kohorte 1 .....   | 30        |
| 4.3.2     | Kohorte 2 .....   | 32        |
| 4.4       | Prävalenz der Niereninsuffizienz und anderer Komorbiditäten ..... | 36        |
| 4.4.1     | Kohorte 1 .....   | 36        |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| 4.4.2      | Kohorte 2 .....  | 37        |
| <b>5.</b>  | <b>Diskussion .....</b>  | <b>40</b> |
| <b>5.1</b> | <b>Nierenfunktion und Aldosteron.....</b>                                    | <b>40</b> |
| 5.1.1      | Frühere Studien zu antimineralokortikoider Therapie und Nierenfunktion ..... | 41        |
| 5.1.2      | Veränderungen der GFR .....  | 41        |
| 5.1.3      | Kohorte 1 – direkte Effekte der Therapie.....                                | 43        |
| 5.1.4      | Kohorte 2 – Langzeit-Ergebnisse .....  | 43        |
| 5.1.5      | Vergleich von Eplerenon und Spironolacton.....                               | 44        |
| <b>5.2</b> | <b>MDRD-Formel und KDOQI-Stadien .....</b>                                   | <b>45</b> |
| <b>5.3</b> | <b>Nächtliche Blutdruckwerte .....</b>                                       | <b>46</b> |
| <b>5.4</b> | <b>Prävalenz von Komorbiditäten.....</b>                                     | <b>48</b> |
| 5.4.1      | Niereninsuffizienz.....  | 48        |
| 5.4.2      | Komorbiditäten der untersuchten PHA-Patienten.....                           | 49        |
| 5.4.3      | Metabolische Parameter der PHA-Patienten.....                                | 50        |
| <b>6.</b>  | <b>Limitierungen der Studie .....</b>  | <b>52</b> |
| <b>7.</b>  | <b>Zusammenfassung.....</b>  | <b>54</b> |
| <b>8.</b>  | <b>Literaturverzeichnis .....</b>  | <b>57</b> |
| <b>9.</b>  | <b>Danksagung.....</b>   | <b>70</b> |
| <b>10.</b> | <b>Eidesstattliche Erklärung.....</b>  | <b>71</b> |
| <b>11.</b> | <b>Lebenslauf .....</b>  | <b>72</b> |
| <b>12.</b> | <b>Publikationsliste .....</b>   | <b>74</b> |

## II. Abkürzungsverzeichnis

|                  |  |
|------------------|--|
| 11 $\beta$ -HSD2 | 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2             |
| ACE              | Angiotensin-converting-Enzym                               |
| ACEI             | Inhibitoren des Angiotensin-converting-Enzym               |
| ACTH             | Adrenocorticotropes Hormon                                 |
| ADX              | Adrenalektomie   |
| AH               | Andere Antihypertensiva                                    |
| AME              | apparenter Mineralokortikoidexzess                         |
| APA              | Aldosteronproduzierendes Adenom                            |
| ARQ              | Aldosteron-Renin-Quotient                                  |
| ASI              | Aldosteronsyntheseinhibitor                                |
| ATII             | Angiotensin II   |
| BHA              | bilateraler Hyperaldosteronismus                           |
| BMI              | Body-Mass-Index  |
| CKD              | Chronische Niereninsuffizienz (chronic kidney disease)     |
| CSA              | Cyclosporin  |
| CVS              | zerebrovaskuläre Stenose                                   |
| D. m.            | Diabetes mellitus  |
| DNA              | Desoxyribonukleinsäure                                     |
| dia              | diastolisch  |
| ED-1             | Anti-CD68 Antikörper                                       |
| EGFR             | epidermal growth factor                                    |
| EH               | essentielle Hypertonie                                     |
| ENaC             | epithelialer Natriumkanal                                  |
| Epler            | Eplerenon  |
| GFR              | Glomeruläre Filtrationsrate                                |
| GSH              | glukokortikoidsupprimierbarer Hyperaldosteronismus         |
| HI               | Herzinsuffizienz   |
| i. S.            | im Serum   |
| IGT              | pathologische Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance) |
| IL               | Interleukin  |
| KCNJ5            | einwärts gleichrichtender Kaliumkanal Subfamilie J, Nr. 5  |
| KDOQI            | Kidney Disease Outcomes Quality Initiative                 |

|                |  |
|----------------|--|
| KHK            | Koronare Herzkrankheit                                     |
| KI             | Konfidenzintervall   |
| Kim-1          | Kidney injury molecule-1                                   |
| LVH            | linksventrikuläre Hypertrophie                             |
| MAPK           | Mitogen aktivierte Proteinkinase                           |
| MCP-1          | macrophage-chemoattractant protein 1                       |
| MR             | Mineralokortikoidrezeptor                                  |
| MRA            | Mineralokortikoidrezeptorantagonist                        |
| mRNA           | messenger-Ribonukleinsäure                                 |
| MW             | Mittelwert   |
| n              | Anzahl (number) der Patienten                              |
| NI             | Niereninsuffizienz   |
| NNR            | Nebennierenrinde   |
| NNV            | Nebennierenvene(n)   |
| OPN            | Osteopontin  |
| OR             | Odds Ratio (Chancenverhältnis)                             |
| p              | p-Wert   |
| p21            | p21-Protein; Inhibitor Zyklin-abhängiger Kinasen           |
| p53            | p53-Protein (Tumorsuppressor)                              |
| PAI            | Plasminogen-Aktivator-Inhibitor                            |
| pERK1/2        | Extrazelluläre signalregulierte Kinase Typ1/2 (MAP-Kinase) |
| PHA            | primärer Hyperaldosteronismus                              |
| PI3-K/Akt      | Phosphatidylinositol-3-kinase/Protein Kinase B             |
| PU             | Proteinurie  |
| RAAS           | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System                        |
| ROCK           | Rho-assoziierte Proteinkinase                              |
| ROS            | Reaktive Sauerstoffspezies (reactive oxygen species)       |
| RR             | Blutdruck  |
| SEM            | Standardfehler (standard error of the mean)                |
| Spiro          | Spironolacton  |
| sys            | systolisch   |
| TGF- $\beta$ 1 | transforming growth factor $\beta$ 1                       |
| UAE/UCrea      | Urin-Albumin/Urin-Kreatinin-Quotient                       |
| VHF            | Vorhofflimmern   |
| V1, V2         | Studiensite 1, Studiensite 2                               |

### III.      **Abbildungsverzeichnis**

|   |    |
|---|----|
| Abb. 1: Therapie der Gesamtkohorte (n=297) _____  | 16 |
| Abb. 2: Beziehung zwischen GFR und Patientenalter in Kohorte 1 _____                                | 23 |
| Abb. 3: Beziehung zwischen GFR und Patientenalter in Kohorte 2 _____                                | 28 |
| Abb. 4: Beziehung zwischen GFR und Serum-Harnstoff in Kohorte 2 _____                               | 29 |
| Abb. 5: Beziehung zwischen GFR und Serum-Kalium in Kohorte 2 _____                                  | 29 |
| Abb. 6: Nüchtern-Glucose im Serum bei Dippern und Non-Dippern (Kohorte 2, V1) _____                 | 34 |
| Abb. 7: Natrium im 24h-Sammelurin bei Dippern und Non-Dippern (Kohorte 2, V1) _____                 | 35 |
| Abb. 8: Gesamtproteinausscheidung im Sammelurin bei Dippern und Non-Dippern (Kohorte 2, V1) _____   | 35 |
| Abb. 9: Komorbiditäten der Kohorte 1 vor Therapie _____   | 37 |
| Abb. 10: Komorbiditäten der Kohorte 2 zum Zeitpunkt V1 _____  | 38 |
| Abb. 11: Prävalenzen von Komorbiditäten der Kohorte 2, nur medikamentös therapierte Patienten _____ | 39 |



## IV. Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tab. 1: Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz nach KDOQI _____   | 15 |
| Tab. 2: Einteilung erhöhter Albuminausscheidung _____   | 16 |
| Tab. 3: Klinische und paraklinische Parameter der Kohorte 1 vor und nach Therapiebeginn _____                                     | 19 |
| Tab. 4: Klinische und paraklinische Parameter der Kohorte 1, OP vs. ADX _____   | 21 |
| Tab. 5: Klinische und paraklinische Parameter der Kohorte 2 zur Visite 1 & 2 _____  | 24 |
| Tab. 6: Klinische Parameter der Kohorte 2 zur Visite 1, Vergleich der Therapiemethoden _____                                      | 26 |
| Tab. 7: Klinische und paraklinische Parameter der Kohorte 2 zur Visite 1, Vergleich der<br>Therapiemethoden _____                 | 27 |
| Tab. 8: Klinische und paraklinische Parameter der Kohorte 1 vor Therapie, Dipper vs. Non-Dipper _____                             | 31 |
| Tab. 9: Verteilung der Dipper/Non-Dipper bei operativ und medikamentös therapierten Patienten der<br>Kohorte 2 zur Visite 1 _____ | 32 |
| Tab. 10: Klinische und paraklinische Parameter der Kohorte 2 (Dipper vs. Non-Dipper) zur Visite 1 _____                           | 33 |
| Tab. 11: Stadienverteilung der Nierenfunktionseinschränkung nach KDOQI in Kohorte 1 _____   | 36 |
| Tab. 12: Stadienverteilung der Nierenfunktionseinschränkung nach KDOQI bei Kohorte 2 _____  | 37 |

# **1. Einleitung**

## **1.1 Klinik des primären Hyperaldosteronismus**

### **1.1.1 Ätiologie und Pathophysiologie des primären Hyperaldosteronismus**

Dem primären Hyperaldosteronismus (PHA) liegt ursächlich eine autonome Aldosteronsekretion zugrunde [1]. Aldosteron zählt zu den Mineralokortikoidhormonen und wird in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde (NNR) produziert. Es entfaltet seine Wirkung v. a. im distalen Konvolut und dem Sammelrohr der Niere [2]. Über den vermehrten Einbau epithelialer Natriumkanäle (ENaC) führt es zu gesteigerter Natrium- und Wasserretention; konsekutiv kommt es zu einer vermehrten Ausscheidung von Kalium [3–5]. Beim Gesunden wird die Ausschüttung von Aldosteron vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, kurz „RAAS“, gesteuert. Bestimmte Triggerfaktoren wie erniedrigter Blutdruck, verminderte Durchblutung des Glomerulums, verminderte GFR, niedrige Natriumkonzentrationen im Bereich der Macula densa oder Aktivierung des Sympathikus führen zur Sekretion von Renin aus dem Juxtaglomerulären Apparat der Niere. Renin aktiviert das in der Leber produzierte Angiotensinogen zu Angiotensin I. Dieses wiederum wird durch das hauptsächlich in der Lunge synthetisierte Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) in Angiotensin II (ATII) umgewandelt, welches nicht nur stark vasokonstriktorisch wirkt, sondern auch die Ausschüttung von ADH und Aldosteron anregt [6]. Eine weitere Rolle für die Stimulation der Aldosteronsekretion spielen das adrenokortikotrope Hormon (ACTH) des Hypophysenvorderlappens sowie das Vorliegen einer Serum-Hyperkaliämie [7]. Beim primären Hyperaldosteronismus erfolgt die Ausschüttung von Aldosteron teilweise oder vollständig unabhängig von den oben genannten Faktoren. Ferner kommt es durch die hohen Aldosteronwerte durch Feedbackhemmung zu einer Reninsuppression.

### **1.1.2 Klinisches Bild und Einteilung des primären Hyperaldosteronismus**

Im Jahre 1955 publizierte Jerome W. Conn den Kasus einer damals 34-jährigen Patientin, die seit sieben Jahren unter Muskelschwäche und -krämpfen sowie Spasmen der Hände litt [8]. Bei der weiteren Untersuchung der Patientin zeigten sich u. a. das

Vorliegen von Hypokaliämie, arterieller Hypertonie und metabolischer Alkalose - die klassische Trias des später als Conn-Syndrom bekannt gewordenen Krankheitsbildes [9]. Conn gelang es, exzessiv erhöhte Aldosteronwerte im Urin der Patientin nachzuweisen und ein Adenom der Nebenniere als Ursache auszumachen [8]. Aldosteronproduzierende Adenome (APA) gelten heute mit ca. 30 % der Fälle als zweithäufigste Ursache für PHA, bei ca. 70 % der Patienten liegt dagegen ein bilateraler PHA (BHA) vor [10]. Diese Patienten sind durchschnittlich etwas älter [11] und leiden seltener an Hypokaliämie als Patienten mit APA [12]. Genetische Ursachen für PHA sind aktuell Gegenstand intensiver Forschung. Unterschieden werden drei Formen: glukokortikoidsupprimierbarer Hyperaldosteronismus (GSH, Typ I), familiäre APAs (Typ II), sowie der durch ausgeprägte Nebennierenhyperplasie gekennzeichnete familiäre PHA Typ III. Neuere Untersuchungen konnten zeigen, dass sich in bis zu 34 % aller APAs eine somatische Mutation des KCNJ5-Kaliumkanals nachweisen lässt [13,14]. Eine weitere seltene Ursache stellen mit weniger als 1 % der Fälle aldosteronproduzierende NNR-Karzinome dar [15–17].

### **1.1.3 Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus**

PHA gilt heutzutage insgesamt als unterdiagnostiziert [18]. Das liegt auch daran, dass die klassische Conn-Trias von Hypertonie, Hypokaliämie und metabolischer Alkalose nur selten auftritt [10,19,20]. Die große Häufigkeit der normokaliämischen Variante von bis zu 70 % [21,22] macht deutlich, dass ein Screening mittels Serum-Kalium nicht ausreichend ist. Durch die verbesserte Bestimmung von Aldosteron und Renin hat sich gezeigt, dass die Prävalenz von PHA deutlich häufiger ist als lange angenommen [23–25]. Ob jeder Hypertonyker auf PHA untersucht werden sollte bleibt jedoch fraglich. Es gibt bestimmte Risikofaktoren, bei deren Bestehen ein Screening auf PHA durchgeführt werden sollte. Dies betrifft junge Hypertonyker (< 30 Jahre), Patienten mit resistenter Hypertonie (definiert als unzureichender Therapieerfolg unter mindestens drei Antihypertensiva) und Patienten mit positiver Familienanamnese für hypokaliämische Hypertonie oder unverhältnismäßig stark ausgeprägten Langzeitfolgen der Hypertonie. Auch ein Inzidentalom > 1 cm sowie ein erniedrigter Kaliumspiegel < 3,8 mmol/l bzw. < 3,2 mmol/l unter diuretischer Therapie legen den Verdacht auf einen PHA nahe [26]. Zum Screening dieser Patienten empfiehlt sich zunächst die Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ). Zu beachten ist, dass eine Vielzahl von

Antihypertensiva die Aldosteron- bzw. Reninspiegel auf unterschiedliche Weise beeinflussen können. Daher müssen vor Bestimmung des ARQ Betablocker,  $\alpha_2$ -Antagonisten, ACE-Hemmer (ACEI), ATII-Blocker, Diuretika und Renininhibitoren für eine Woche, Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRAs) für vier Wochen pausiert werden [26]. Es empfiehlt sich für die gesamte PHA-Diagnostik eine Therapie ausschließlich mit einem Calcium-Antagonisten (z. B. Isoptin 240 mg 1x1) und einem Alpha-Antagonisten (Urapidil oder Doxazosin) durchzuführen. Erniedrigte Kaliumspiegel müssen substituiert werden. Zur Aldosteronbestimmung wurde im Berliner Zentrum ein Radioimmunoassay (RIA) von Siemens, zur Reninbestimmung ein immunoradiometrischer Assay (IRMA) der Firma Schering verwendet (Einheit jeweils ng/l). Der Grenzwert für den ARQ liegt bei  $\leq 20$  [ng/l Aldosteron]/[ng/l Renin]. Findet sich unter den oben genannten Bedingungen ein ARQ  $> 20$ , ist ein PHA möglich, aber nicht bewiesen. Zur Bestätigung der Diagnose muss ein positiver Suppressionstest, z. B. ein Kochsalzinfusionstest vorliegen.

#### **1.1.4 Therapie des primären Hyperaldosteronismus**

Zur Therapie eines PHA stehen mehrere Optionen zur Verfügung. Für die Therapieentscheidung ist es nötig, zwischen einer bilateralen und einer unilateralen Form der Erkrankung zu differenzieren, da nur eine unilaterale Aldosteronhypersekretion operativ behandelt werden kann. Bei einem in der Bildgebung (CT, MRT, Sonographie) nachgewiesenem Nebennierenadenom kann es sich auch um ein hormoninaktives Inzidentalom handeln. Deshalb sollte eine selektive Blutentnahme mittels Nebennierenvenenkatheter durchgeführt werden, um nicht irrtümlich einen Patienten mit bilateralem PHA zu adrenaektomieren. Dabei wird dem Patienten aus beiden Nebennierenvenen (NNV) und der Vena cava Blut entnommen. In den gewonnenen Proben werden die Kortisol- und Aldosteronspiegel bestimmt. Der Kortisolwert dient als Nachweis für die korrekte Platzierung der Katheterspitze in den NNV und sollte doppelt so hoch sein wie in der Peripherie. Ist der Aldosteronwert in einer NNV mindestens viermal höher als in der kontralateralen Vene, geht man von einer unilateralen Erkrankung aus [27]. Hier gilt eine operative Entfernung der betroffenen Nebenniere als Therapie der Wahl. Handelt es sich dagegen um einen bilateralen PHA oder lehnt der Patient die Operation ab, wird der Patient mit MRAs behandelt, in der Regel mit Spironolacton. In Amerika und Japan ist auch der selektive

MRA Eplerenon zugelassen. Reicht die alleinige Gabe von MRA nicht aus, werden im nächsten Schritt Amilorid oder Triamteren als ENaC-Inhibitoren empfohlen [28].

### **1.1.5 Bedeutung des primären Hyperaldosteronismus als Hypertonie Ursache**

Die arterielle Hypertonie ist in den westlichen Industrienationen weit verbreitet. In Deutschland ist die Hypertonierate mit bis zu 50 % in bestimmten Altersgruppen beinahe doppelt so hoch wie in den USA und Kanada [29,30]. Unbehandelt kann Bluthochdruck zu schweren Folgeschäden wie hypertensiver Herzerkrankung, zerebrovaskulärer Morbidität und Niereninsuffizienz führen. Dies zeigt die besondere Notwendigkeit neuer Präventions- und Therapiestrategien auf, auch in Hinblick auf die hohen volkswirtschaftlichen Kosten, die durch die Therapie der Hypertonie und ihrer Folgeerkrankungen entstehen. Im Jahre 2006 lagen die direkten Kosten von Herz-Kreislaufkrankheiten bei 35,2 Milliarden Euro und standen damit an erster Stelle aller anfallenden Krankheitskosten [31]. Sekundäre hormonelle Formen der Hypertonie (Cushing-Syndrom, Phäochromozytom, Akromegalie, PHA, monogenetische Form der Hypertonie) wurden bisher als Seltenheit angesehen; neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass PHA bis zu 10 % aller Hypertoniker betrifft und damit deutlich häufiger auftritt als bisher angenommen [22,25,28,32–35]. Da Patienten mit PHA frühere und stärkere Organschäden als solche mit essentieller Hypertonie erleiden, ist eine frühzeitige Diagnose und Behandlung dieser Krankheit dringend notwendig [9,22,36,37].

## **1.2 Auswirkungen des primären Hyperaldosteronismus auf die Nierenfunktion – Erkenntnisse aus klinischen Studien**

Chronische Nierenerkrankungen (CKD) stellen ein weltweit zunehmendes Problem dar; in den Industrienationen sind bis zu 10 % der Bevölkerung betroffen [38–40]. Die Therapiemöglichkeiten sind von nur eingeschränkter Effektivität und dabei kostenintensiv [40]. Ferner kann CKD ernsthafte Komplikationen wie Urämie, Anämie und Hyperkaliämie, metabolische Knochenerkrankungen, Störungen im Wasser- und Elektrolyt- sowie im Säure-Basenhaushalt hervorrufen. Patienten mit CKD sind zudem einem höheren kardiovaskulären Risiko ausgesetzt [41]. Trotz konsequenter Therapie

klassischer Risikofaktoren wie Adipositas, Diabetes mellitus und Bluthochdruck steigt die Prävalenz chronischer Niereninsuffizienz stetig an [38,39]. Dies zeigt die Notwendigkeit der Erforschung anderer Faktoren und Ursachen, wie beispielsweise Aldosteron, auf. Schon 1977 konnten Danforth et al. histologisch mäßige bis starke Nierenparenchymschäden bei Patienten mit PHA nachweisen [42]. Auch gibt es Daten, die belegen, dass die Urin-Albumin- (UAE) bzw.  $\beta$ 2-Mikroglobulinexkretion bei Patienten mit PHA höher ist als bei gematchten Patienten mit essentieller Hypertonie [43,44], was einen blutdruckunabhängigen, schädigenden Effekt von Aldosteron auf die Nierenfunktion nahelegt. Ergebnisse der italienischen PAPY-Studie bestätigten diese Ergebnisse [24]. In dieser zeigte sich, dass die UAE bei Patienten mit APA im Vergleich zu denen mit BHA sogar noch höher war. Auch in den Untersuchungen des Deutschen Conn-Registers zeigte sich bei PHA-Patienten signifikant häufiger eine Kreatininerhöhung im Vergleich zu Patienten mit essentieller Hypertonie (29 vs. 10 %;  $p < 0.001$ ) [25]. Die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz bei PHA-Patienten lag bei 10,7 %, wobei die Höhe der Aldosteronwerte positiv mit dem Auftreten von chronischer Niereninsuffizienz korrelierte [22,45]. Als unabhängige Risikofaktoren für eine erniedrigte GFR erwiesen sich höheres Alter, männliches Geschlecht, hohe Aldosteronwerte und das Bestehen einer Hypokaliämie [25].

### **1.2.1 Proteinurie**

Proteinurie (PU) kann als früher Screening-Marker für eine Nephropathie genutzt werden und ist außerdem ein Risikofaktor für den weiteren Progress der Erkrankung [46–48]. Ferner ist PU ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, was die klinische Relevanz noch verstärkt [49]. Inzwischen gibt es zahlreiche Studien, die die positive Auswirkung von MRAs auf die Urineiweißausscheidung belegen. Sato et al. untersuchten 45 Patienten mit Diabetes mellitus Typ II, die an einer Nephropathie im Frühstadium litten [50]. Durch die Einnahme eines ACE-Inhibitors konnte innerhalb von 40 Wochen die Urin-Albuminexkretion um 40 % gesenkt werden. Bei einem Teil der Patienten trat ein sogenanntes Aldosteron-Escape-Phänomen auf. Darunter versteht man eine erhöhte, vom RAAS unabhängige Aldosteronsekretion, die typischerweise unter ACEI-Dauertherapie auftritt. Bei dieser Subgruppe war die UAE signifikant höher und es wurde eine Therapie mit Spironolacton (25 mg/Tag) eingeleitet. Nach sechs Monaten zeigte sich eine signifikante Abnahme der Linksherzhypertrophie und der UAE,

obwohl der Blutdruck unverändert geblieben war. In einer weiteren Studie, bei der 42 CKD-Patienten zusätzlich zu ihrer Vorbehandlung mit einem ACE-Inhibitor bzw. einem AT-Antagonisten 25 mg Spironolacton täglich erhielten, konnte ebenfalls die Proteinausscheidung reduziert werden [51]. Interessanterweise korrelierte der Grad der Reduktion der PU signifikant mit den Serumaldosteronwerten vor Einleitung der Therapie. In einem aktuellen Review von Briet und Schiffrin [52] werden neun Studien beurteilt, die die Auswirkungen von Aldosteronblockade auf chronische Niereninsuffizienz untersucht hatten [53–61]. Alle Studien waren randomisiert-kontrolliert, sechs von ihnen ferner doppelt verblindet durchgeführt worden. In allen Studien zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Albuminausscheidung durch MR-Antagonismus. Acht der Studien zeigten, dass durch eine Kombination des MRAs mit einem ACEI oder einem Sartan sogar noch stärkere Effekte erzielt werden können [53–57,59–61].

In einer weiteren Studie wurden Nierenbiopsien von Patienten mit unklarer Proteinurie, Hämaturie oder Nierenfunktionseinschränkung unklarer Genese bezüglich der Expression des MR evaluiert [62]. Es zeigte sich eine starke Überexpression der MR-mRNA in der Gruppe mit schwerer PU verglichen mit einer Kontrollgruppe ohne PU. Diese Beobachtung ließ sich auch immunhistochemisch auf Proteinebene nachweisen. Außerdem zeigte sich, dass die MR-Expression stark mit proinflammatorischen Markern wie dem „macrophage-chemoattractant protein 1“ (MCP-1) und „transforming growth factor-beta1“ (TGF- $\beta$ 1) korreliert. Dies lässt darauf schließen, dass eine erhöhte Aktivität des Mineralokortikoidrezeptors zu Entzündungsprozessen und Narbenbildung führt, was wiederum die Nierenfunktion beeinträchtigt [44]. Dies könnte erklären, warum sich eine MR-Blockade positiv auf die Nierenfunktion auswirkt.

### **1.2.2 Glomeruläre Hyperfiltration**

Spironolacton stand lange Zeit im Verdacht, die Nierenfunktion zu verschlechtern und wurde daher bei Patienten mit erhöhten Kreatininwerten nicht angewendet. Diese Annahme wurde bekräftigt durch die Beobachtung, dass der Beginn einer MRA-Therapie zu einem Abfall der GFR bzw. einem Ansteigen des Serumkreatinins führen kann. Dieser Effekt tritt jedoch auch nach Adrenalektomie bei APA auf [25,44,63]. An mit Deoxykortikosteron (einem Mineralokortikoid) und Salz behandelten Ratten konnte

beobachtet werden, dass der glomeruläre Blutfluss durch Vasodilatation in afferenten und efferenten Arteriolen ansteigt und so eine glomeruläre Hyperfiltration entsteht [64]. Genau wie seine Steroidvorstufe Deoxykortikosteron führt auch Aldosteron zu einer glomerulären Hyperfiltration und kann so eine eingeschränkte renale Funktion maskieren. In einer Studie mit 112 Teilnehmern, die unter einer CKD im Stadium 2 oder 3 litten, zeigte sich eine hochsignifikante reziproke Korrelation zwischen Serumaldosteronspiegeln und GFR [65]. Catena et al. konnten ferner zeigen, dass der Abfall der GFR nach Beginn einer PHA-Therapie umso stärker ist, je höher der Aldosteronspiegel vor Beginn der Therapie war [66]. Auch im Deutschen Conn-Register zeigte sich ein Abfall der Nierenfunktion nach Einleitung einer Therapie des PHA. Dies sollte jedoch nicht als Verschlechterung der glomerulären Filtration, sondern als Demaskierung der tatsächlichen Nierenfunktion der Patienten gewertet werden [25]. Neuere Studien zeigen neue pathophysiologische Erklärungen der Hyperfiltration auf: eine intraglomeruläre Hypertension und eine erhöhte Natriumreabsorption im proximalen Tubulus, die über ein tubuloglomeruläres Feedback die glomeruläre Filtration erhöht [67].

### **1.2.3 Die Rolle der 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2**

In vitro zeigt der MR die gleiche Affinität zu Kortisol wie zu Aldosteron. In den klassischen Zielgeweben der Mineralokortikoide wird daher ein Enzym exprimiert, die 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (11 $\beta$ -HSD2), welche Kortisol zu Kortison inaktiviert und so eine Selektivität des Rezeptors für Aldosteron ermöglicht [68]. Die 11 $\beta$ -HSD2 kann durch verschiedene Substanzen wie beispielsweise Glycyrrhizin, einem Bestandteil der Lakritze, blockiert werden, wodurch Kortisol ungehindert an den MR binden kann und es so zu Hypertonie und Hypokaliämie kommt. Mutationen des Gens, das die 11 $\beta$ -HSD2 kodiert, führen zum Syndrom des apparenten Mineralokortikoidexzesses (AME), einer Form der monogenetischen Hypertonie [69]. Patienten mit CKD weisen eine längere Plasmahalbwertszeit von Kortisol auf als gesunde Kontrollprobanden [70]. Dies spricht für eine verminderte Inaktivierung von Kortisol zu Kortison in der Niere [71,72]. Durch eingeschränkte Aktivität der 11 $\beta$ -HSD2, kann Kortisol ungehindert am MR wirken und die Natriumreabsorption steigern, wie beispielsweise beim nephrotischen Syndrom. ACE-Hemmer wiederum können die Aktivität der 11 $\beta$ -HSD2 erhöhen [73], womit sich zumindest partiell der natriuretische



Effekt dieser Medikamentengruppe erklären lässt. In einer Studie, bei der 95 Nierenbiopsien niereninsuffizienter Patienten untersucht wurden, konnte eine verminderte Expression der 11 $\beta$ -HSD2 nachgewiesen werden [62]. Zusätzlich zu einem durch die renale Hypoperfusion provozierten sekundären Aldosteronismus kann eine Unterexpression der 11 $\beta$ -HSD2 durch den oben beschriebenen Mechanismus eine Natriumretention hervorrufen, wie sich bei CKD-Patienten beobachten lässt [74]. Experimente an Streptozotocin-induzierten diabetischen Ratten konnten zeigen, dass die Aktivität der 11 $\beta$ -HSD2 zumindest zum Teil durch Therapie mit Spironolacton wiederhergestellt werden kann [75]. Neben der direkten MR-Blockade scheint dies ein weiterer positiver Effekt von Spironolacton auf Mechanismen der chronischen Nierenerkrankungen zu sein.

### **1.3 Erkenntnisse aus Tiermodellen**

Zahlreiche tierexperimentelle Studien weisen inzwischen daraufhin, dass Aldosteron zu Entzündungsprozessen und Fibrose in verschiedenen Zielgeweben, darunter auch der Niere, führt. Eine Auswahl möglicher Pathomechanismen soll im Folgenden dargestellt werden.

#### **1.3.1 Entzündungsprozesse**

Im Jahre 1996 zeigten Greene et al. dass Ratten, deren rechte Niere entfernt und deren linke Niere partiell infarziert worden war, Hypertonie, Proteinurie, glomeruläre Sklerose und einen Hyperaldosteronismus entwickelten [76]. Durch eine Therapie mit Enalapril und Losartan konnte dies unterbunden werden. Subkutane Verabreichung von Aldosteron hob den Effekt wieder auf. Durch Spironolacton konnte zwar der Blutdruck gesenkt und die Proteinurie gebessert werden, jedoch zeigte es keinen Effekt bezüglich der glomerulären Strukturschädigung. Eine weitere Studie mit einseitig nephrektomierten Ratten, die eine 1%ige NaCl-Lösung zu trinken bekamen und randomisiert entweder nur eine Infusion von Aldosteron oder zusätzlich eine Therapie mit dem MR-Antagonisten Eplerenon erhielten, konnte direkte Effekte von Aldosteron auf das Nierengewebe darlegen. Innerhalb von vier Wochen entwickelte die Salz/Aldosterongruppe eine gravierende Hypertonie, eine Schädigung der

Nierengefäße, Glomerulosklerose, fibrinoide Nekrose und Thrombose, interstitielle Leukozyteninfiltration und eine starke Albuminurie. Außerdem konnte eine erhöhte Expression proinflammatorischer Zytokine wie Osteopontin (OPN), MCP-1, Interleukin 1 (IL-1) und IL-6 nachgewiesen werden. Dies wiederum führte zu einer erhöhten Ablagerung von Typ-III-Kollagen in der Niere [77]. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass Entzündungsprozesse im Nierengewebe eine Schlüsselrolle in diesem Tiermodell spielen. Durch Verabreichung von Eplerenon war es sowohl möglich, den Blutdruck effektiv zu senken als auch die Entwicklung von Niereninsuffizienz, -fibrose und anderer entzündlicher Prozesse zu verhindern.

Entzündungsprozesse spielen auch im Tiermodell mit diabetischen Ratten von Fujisawa et al. eine zentrale Rolle [78]. Zwei Monate nach einer einmaligen Streptozotocininjektion wiesen die Tiere hyperglykämische Stoffwechsellustände und eine renale Fibrose auf. Immunohistochemisch zeigte sich eine erhöhte Expression inflammatorischer Marker wie Plasminogen Aktivator Inhibitor 1 (PAI-1), ED1 (mit dem aktivierte Makrophagen markiert werden können) und TGF- $\beta$ 1. In einer Studie von Sun et al. [79], in der durch Aldosteron und Salz hervorgerufenen Nierenschäden an einseitig nephrektomierten Ratten untersucht wurden, spielt neben TGF- $\beta$ 1 auch die Rho-assoziierte Proteinkinase (ROCK) eine wichtige Rolle. ROCK induziert, ebenso wie MCP-1 und andere Mediatoren, die Migration inflammatorischer Zellen. Die Verabreichung von Fasudil, einem spezifischen ROCK-Inhibitor, konnte diese TGF- $\beta$ 1-vermittelte Aktivierung verhindern und so eine Schädigung des Nierengewebes (gemessen an der Kollagen-I und -III-expression) mindern. In einem Cyclosporin (CsA)-Nephrotoxizitätsmodell war es möglich, durch Spironolactontherapie die Verdickung von Arteriolen zu verhindern, den glomerulären Durchmesser zu erhöhen und den Apoptoseindex zu senken [80]. Die renoprotektiven Effekte waren assoziiert mit einer Reduktion von TGF- $\beta$ 1-, Procaspase-3- und Kidney injury molecule-1 (Kim-1)-mRNA-Leveln, was darauf hinweist, dass MR-Antagonismus die Progression einer bereits manifesten CsA-Nephropathie aufhalten kann [80].

### **1.3.2 Podozytenschädigung**

Wie bereits oben erwähnt, ist Aldosteron ein potenter Induktor von Proteinurie. Dies geschieht über verschiedene Pathomechanismen. Von zentraler Bedeutung sind die

Schädigung von Podozyten und nachhaltige Beeinträchtigung der glomerulären Basalmembran [81]. Bei diabetischen Ratten entsteht ein Verlust von Podozyten aufgrund MR-vermittelter ROS (reactive oxygen species)-Synthese [82]. Bekräftigt wird diese These durch die Beobachtung, dass Spironolacton in der Lage ist, sowohl PU als auch Podozytenschädigung zu mildern. Interessanterweise lässt sich dies auch ohne hohe Aldosteronspiegel beobachten [82]. Bei in-vitro-Exposition kultivierter Ratten-Podozyten mit Aldosteron wurde die Apoptose mittels Inhibition von PI3-K/Akt- und Stimulation von p38-MAPK-Signalwegen induziert [83]. Diesen schädigenden Effekt konnte Spironolacton abwenden [83]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Aldosteron oxidativen Stress hervorzurufen scheint und so u. a. die Podozytenarchitektur und -funktion beeinträchtigt, was durch MR-Blockade inhibiert werden kann.

### **1.3.3 Aldosteroninduzierte DNA-Schädigung und Zellalterung**

Durch Aldosteron vermittelte ROS-Aktivierung führt nicht nur zu Podozytenschädigung, sondern ist auch ein potenter Induktor für DNA-Schäden, wie kürzlich in einem Desoxykortikosteron-Salz-Tiermodell gezeigt wurde [84]. Auch die Zellalterung scheint durch Aldosteron beschleunigt zu werden, wie in kultivierten proximalen Tubuluszellen und in Nierenkortexgewebe nachgewiesen wurde. Dies geschieht über die MR/ROS/SIRT1/p53/p21-Signalkaskade [85]. Durch den MRA Eplerenon konnten diese Effekte unterbrochen werden, nicht jedoch durch den Vasodilatator Hydralazin. Aktuelle Untersuchungen zeigen außerdem, dass Aldosteron die Wundheilung verzögert und die Proliferation menschlicher Tubuluszellen hemmt [85].

### **1.3.4 Nicht-genomische Effekte von Aldosteron**

Der klassische Aktivierungsweg des MR, der als liganden-abhängiger Transkriptionsfaktor über den Zellkern fungiert, ist hinreichend bekannt. Dieser klassische Weg benötigt ca. 1-2 Stunden. Aktuelle Studien zeigen, dass Aldosteron auch über einen schnellen, nicht-genomischen Weg agieren kann [86]. Diese Kaskade ist noch nicht hinreichend verstanden. Je nach Zellart scheinen unterschiedliche Rezeptoren und second-messenger-Systeme involviert zu sein. Nicht-genomische Aldosteroneffekte erhöhen den Gefäßwiderstand in der Niere und können bei

Endotheldysfunktion so zu arterieller Hypertonie führen [87]. Es wird vermutet, dass dies über membranständige Rezeptoren vermittelt wird, jedoch scheint auch bei nicht-genomischen Effekten oftmals der MR beteiligt zu sein [88]. Der epidermal growth factor (EGFR) spielt eine zentrale Rolle bezüglich Effekten des Aldosterons auf das Gefäßsystem [89]. Huang et al. konnten zeigen, dass durch Aldosteron die Produktion von ROS erhöht wird, welche ihrerseits das EGFR-System aktivieren und via Ras/MAPK und PI3k/Akt zu Mesangiumszellproliferation führen [90]. Kürzlich konnte in vivo gezeigt werden, dass Aldosteron in Rattennieren die pEGFR- und pERK1/2-Expression erhöhen kann. Dies wird über einen nicht-genomischen Signalweg induziert [91]. Eine weitere wichtige Beobachtung ist, dass auch Glukokortikoide wie Kortisol oder Kortikosteron über einen solchen nicht-genomischen Transduktionsweg agieren können [92]. Kortikosteron kann den MR über schnellwirksame Signalwege aktivieren und, ähnlich wie Aldosteron, die AT-II abhängige Wirkung des MR auf die glatte Muskulatur von Blutgefäßen aktivieren. Hierbei ist die MAPK (extrazelluläre signal-regulierte Kinase) involviert. Diese kann unabhängig von Plasmaaldosteronspiegeln zu pathologischen Gefäßveränderungen führen [92]. Eine aktuelle Studie behandelte einseitig nephrektomierte Sprague Dawley-Ratten unter einer salzreichen Diät entweder acht Tage lang mit Desoxykortikosteron, mit einer Kombination von Kortikosteron und dem 11 $\beta$ -HSD-Inhibitor Carbenoxolon oder nur mit Kortikosteron. Sowohl beim klassischen Mineralokortikoid Desoxykortikosteron als auch beim Glukokortikoid Kortikosteron zeigten sich verschiedene, ligandenspezifische MR-vermittelte Gewebereaktionen, und zwar sowohl mit als auch ohne Carbenoxolontherapie [93].

## **2. Ziele der Arbeit**

Die Studienlage bezüglich der Nierenfunktion bei Patienten mit PHA ist noch unzureichend. Bisherige Studien untersuchen außerdem meist nur kleine Patientengruppen. Das Deutsche Conn-Register bietet eine sehr gute Grundlage um weitere Analysen zur Nierenfunktion bei PHA-Patienten durchzuführen.

In der folgenden Arbeit soll besonders auf folgende Fragestellungen eingegangen werden:

1. Wie entwickelt sich die Nierenfunktion der untersuchten PHA-Patienten des Deutschen Conn-Registers im Verlauf der Zeit?
2. Gibt es Unterschiede bezüglich der Nierenfunktion von Patienten, die medikamentös behandelt wurden im Vergleich zu den adrenaletomierten Patienten?
3. Wie wirkt sich ein fehlender nächtlicher Blutdruckabfall („Non-Dipping“) bezogen auf die Nierenfunktion und andere Komorbiditäten bei den untersuchten PHA-Patienten aus?
4. Wie häufig treten andere Hyperaldosteronismus-bezogene Komorbiditäten in den untersuchten PHA-Patienten auf?

## **3. Methodik**

### **3.1 Das Deutsche Conn-Register**

Das Deutsche Conn-Register ([www.conn-register.de](http://www.conn-register.de)) wurde im Jahre 2006 von der Sektion Nebenniere der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie gegründet und hat seinen Hauptsitz in München. Ziel ist es, Komorbiditäten und Langzeitfolgen von PHA zu evaluieren. Da der PHA wie bereits erwähnt noch unterdiagnostiziert zu sein scheint und die Patienten verhältnismäßig früh und stark von Endorganschäden betroffen sind, sollen ein diagnostischer und therapeutischer Standard erarbeitet werden bzw. eine Qualitätskontrolle derselben erfolgen. Ein Augenmerk liegt auf der Frage, welche Patienten auf sekundäre Hypertonieformen und insbesondere PHA gescreent werden sollten. Außerdem wird die Effektivität verschiedener Therapiemethoden untersucht mit dem Ziel, die Entwicklung und Auswirkungen häufiger Komorbiditäten möglichst zu unterbinden. Die Anzahl an teilnehmenden Patienten ist dabei prinzipiell unbegrenzt. Teilnehmen können alle medizinischen Zentren und Praxen mit Sitz in Deutschland, wenn sie eine Mindestzahl von  $n > 20$  betreuten Patienten einbringen und der Satzung des Deutschen Conn-Registers zustimmen. Seit November 2009 wird das Register finanziell durch die Else Kröner-Fresenius-Stiftung unterstützt und wurde daher in „Else Kröner-Fresenius Conn-Register“ umbenannt.

### **3.2 Datenerhebung**

Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse beruhen auf retrospektiven und prospektiven Daten des Deutschen Conn-Registers, die bis einschließlich August 2011 erhoben wurden. Der diagnostische Standard folgte den Empfehlungen der „Endocrine Society“ [94]. Alle eingeschlossenen Patienten wiesen einen erhöhten ARQ, einen positiven Bestätigungstest (Kochsalzbelastungstest, Furosemidtest, Fludrocortisonstest oder Captopriltest) und/oder eine Erhöhung von Aldosteron und seinen Metaboliten im Urin auf. Interferierende Medikamente waren ausreichend lang durch einen Kalziumantagonisten bzw. Alpha-Blocker ersetzt worden. Die Subtypdifferenzierung zwischen APA und BHA erfolgte mittels bildgebender Verfahren (CT bzw. MRT) bzw.

zusätzlich mit der Durchführung eines AVS bei 36 % der Berliner, 59 % der Würzburger und 21 % der Münchener Patienten bis 2007 beziehungsweise bei 54 %, 66 % und 87 % bis 2009 [27,95]. Die Erhebung erfolgte multizentrisch und die Patientendaten wurden nach Pseudonymisierung mit Hilfe einer Identifikationsnummer durch geschultes Personal (meist medizinische Doktoranden und Studienschwestern) in eine zentrale Datenbank eingegeben. Nur den jeweiligen Zentren selbst ist es möglich, die Identifikationsnummer dem entsprechenden Patienten und damit sensible Daten wie Adresse oder Telefonnummer zuzuordnen. Die Datenschutzbestimmungen wurden strikt eingehalten. Die Ethikkommissionen der teilnehmenden Zentren stimmten jeweils der Studie zu. Die Datenerfassung des Deutschen Conn-Registers erfolgte zunächst ausschließlich retrospektiv, bis im Oktober 2008 die so genannte Mephisto-Studie (**M**ulticenter **e**valuation of **p**rimary **h**yperaldosteronism, **d**iagnostic testing, **s**ubdifferentiation, **t**herapy, **o**utcome and **g**enetics) initiiert wurde. Im Folgenden werden Patienten, die bei Studieneinschluss wegen eines PHA vortherapiert worden waren von neudiagnostizierten Patienten (Therapiebeginn erst nach Studieneinschluss) unterschieden. Alle Patienten besuchen ihr jeweiliges Zentrum mindestens einmal im Jahr und durchlaufen ein standardisiertes Studienprotokoll. Zunächst erfolgen Anamnese und Untersuchung bei der auch die Familienanamnese bzgl. Nebennierenerkrankungen und die aktuelle Medikation und Voroperationen erhoben werden. Nachdem die Patienten mindestens für 5-10 Minuten ruhig gesessen haben wird an jedem Arm der Blutdruck dreimal gemessen; jedes Zentrum benutzt hierfür dasselbe Gerät (Modell „OMRON M4 plus“). Anschließend erfolgt eine Nüchtern-Blutabnahme bei der allgemeine und endokrinologische Parameter bestimmt werden. Die Patienten werden außerdem gebeten Urin abzugeben. Es werden sowohl Spontanurin als auch eine 24h-Sammlung untersucht. Körpergröße und -gewicht sowie die waist-to-hip-ratio werden ebenfalls erhoben. Außerdem wird ein oraler Glucosetoleranztest durchgeführt um Zuckerstoffwechselerkrankungen auszuschließen. Das Studienprotokoll beinhaltet ferner umfangreiche kardiovaskuläre Untersuchungen, bestehend aus 12-Kanal-EKG, 24h-EKG, 24h-Blutdruck, Echokardiographie und Carotis-Dopplersonographie.

### 3.3 Beurteilung der Nierenfunktion

Um die Nierenfunktion der Patienten zu beurteilen, wurde zunächst anamnestisch bzw. anhand von Vorbefunden erhoben, ob und in welchem Stadium eine Niereninsuffizienz vorlag. Laborchemisch wurden folgende für die Nierenfunktion relevante Parameter erhoben: Im Serum: Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte; im Spontanurin: Urin-Stix auf Protein und Glucose; quantitativ: Kreatinin, Gesamteiweiß, Albumin; im 24h-Sammelurin: Natrium, Kalium, Kreatinin, Albumin, Gesamt-Eiweiß unter Angabe der Sammelmenge. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde unter Zuhilfenahme der vereinfachten MDRD-Formel berechnet:  $GFR \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Serumkreatinin}/0,95)^{-1.154} \times (\text{Alter})^{-0.203}$  ( $\times 0.742$  bei weiblichem Geschlecht) ( $\times 1.21$  bei Dunkelhäutigen). Die Stadieneinteilung erfolgte nach der KDOQI Klassifikation („Kidney Disease Outcomes Quality Initiative“, der „National Kidney Foundation“ Stand: 2006, s. Tab. 1, 2) [96,97].

| Stadium | GFR<br>(ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) | Proteinurie nachweisbar                                    | keine Proteinurie nachweisbar                                  |
|---------|-------------------------------------|--|--|
| 1       | > 89                                | Nierenkrankheit mit normaler Nierenfunktion                | Normalbefund; Bei Risikofaktoren für NI: "Stadium = 0"         |
| 2       | 60-89                               | Nierenkrankheit mit milder Nierenfunktionseinschränkung    | milde Nierenfunktionseinschränkung, aber keine Nierenkrankheit |
| 3A      | 45-59                               | Nierenkrankheit mit moderater Nierenfunktionseinschränkung |  |
| 3B      | 30-44                               |  |  |
| 4       | 15-29                               | Nierenkrankheit mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung  |  |
| 5       | < 15                                | Chronisches Nierenversagen                                 |  |

Tab. 1: Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz (NI) nach KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative). GFR: glomeruläre Filtrationsrate.



| Kategorie        | 24h-Urin (mg/d) | UAE/UCrea im Spontanurin (mg/g) |
|------------------|-----------------|---------------------------------|
| Normal           | < 30            | < 30                            |
| Mikroalbuminurie | 30-300          | 30-300                          |
| Makroalbuminurie | > 300           | > 300                           |

Tab. 2: Einteilung erhöhter Albuminausscheidung. UAE/UCrea: Urin-Albumin/Urin-Kreatinin-Quotient

### 3.4 Studienpopulation

Die Gesamtkohorte unserer Analyse zählte 297 Patienten des Deutschen Conn-Registers mit nachgewiesenem PHA und vollständigen Datensätzen. Bei 127 (43 %) dieser 297 Patienten war eine Adrenalektomie aufgrund eines unilateralen Aldosteronexzesses, meist eines Adenomes, durchgeführt worden. Die übrigen 170 Patienten erhielten eine medikamentöse Therapie mit unterschiedlichen Präparaten, nämlich mit Spironolacton (n=80; 27 %), Eplerenon (n=22; 7 %), oder anderen Antihypertensiva (n=68; 23 %) (s. Abb. 1).

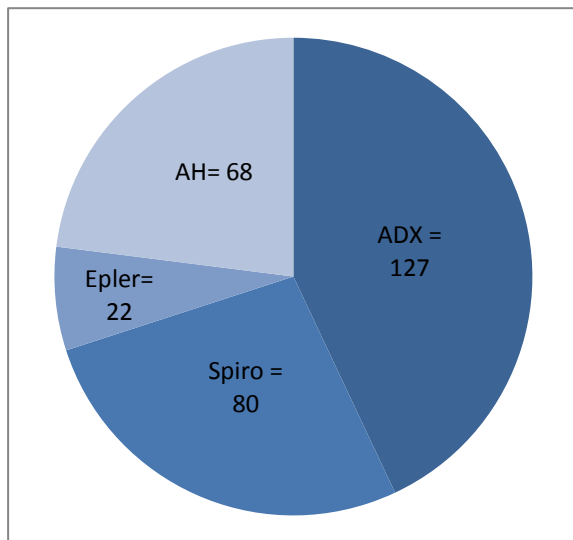


Abb. 1: Therapie der Gesamtkohorte (n=297). ADX: Adrenalektomie. Spiro: Spironolacton. Epler: Eplerenon. AH: andere Antihypertensiva.

In der weiteren Analyse werden zwei Patientenkohorten unterschieden:

*Neu diagnostizierte Patienten („Kohorte 1“):*

Bei den neu diagnostizierten Patienten (seit Oktober 2008, „Kohorte 1“) war zu Studienbeginn noch keine Therapie begonnen worden. Somit konnten direkte, frühzeitige Effekte der PHA-Therapie (ca. 12 Monate nach Beginn) untersucht werden. Von den 109 Patienten, deren Daten auf diese Weise erhoben worden waren, lagen von 29 Patienten vollständige Datensätze zu den ersten beiden Studienbesuchen vor.

*Patienten unter Therapie („Kohorte 2“):*

In dieser Kohorte (Diagnose PHA vor Oktober 2008, „Kohorte 2“) waren die Patienten bei Studieneinschluss bereits seit mehreren Jahren unter Therapie und wurden daher im Sinne eines Langzeit-Follow-up analysiert. Zwischen den beiden Studienbesuchen („Visite 1“ und „Visite 2“) lagen im Durchschnitt ca. 1,5 Jahre. Von den insgesamt 188 Patienten lagen 119 vollständige Datensätze der beiden ersten Visiten vor. Der Erfolg der Langzeittherapie wurde im Sinne einer Querschnittsstudie bei allen 188 Patienten analysiert.

### **3.5 Statistische Methoden**

Das aus dem Conn-Register extrahierte Datenset wurde auf Fehler und Plausibilität überprüft. Ferner wurde stichprobenartig die Validität der Daten erneut kontrolliert. Die Beschreibung der erhobenen Daten erfolgte mithilfe deskriptiver Verfahren. Metrische Daten wurden, wenn nicht anders erwähnt, als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler angegeben. Zunächst wurden die einzelnen Parameter mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests und graphischer Methoden auf Normalverteilung überprüft. Zur statistischen Auswertung wurde je nach Anwendbarkeit der Mann-Whitney-U-Test (Wilcoxon-Rangsummentest), der ungepaarte t-Test oder der Chi-Quadratstest verwendet. Ein Signifikanzwert  $p < 0.05$  wurde als statistisch signifikant angesehen. Das Risiko von Komorbiditätsereignissen wurde mit Odds Ratio (OR) und dem 95%-Konfidenzintervall (KI) angegeben. Um

unabhängige Variablen zu auszumachen wurde eine lineare Regression durchgeführt. Für nicht normalverteilte Parameter wurde dafür zunächst eine Log-Transformierung durchgeführt. Der Einfluss von Alter, Dauer der Erkrankung (arterielle Hypertonie und PHA), BMI und Blutdruck auf die Nierenfunktion wurde durch schrittweise rückwärts-Selektion einer Multiregressionsanalyse geprüft. Die Analyse der Daten erfolgte mittels der Version 19 des Statistikprogramms SPSS (IBM SPSS Statistics, USA).

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Therapieerfolge und Nierenfunktionsparameter – Kohorte 1

#### 4.1.1 Deskriptive Statistik der Kohorte 1

Das Durchschnittsalter der 29 Patienten (12 Frauen, 17 Männer) der Kohorte 1 lag beim ersten Studienbesuch (vor Therapie) bei  $48,6 \pm 2,1$  Jahren (Spannweite: 25 - 66 Jahre). Der zweite Studienbesuch fand durchschnittlich  $1,0 \pm 0,1$  Jahre nach Therapieinitiierung statt. Klinische und paraklinische Basisparameter sind in Tabelle 3 dargestellt.

| Kohorte 1, n=29<br>(12w, 17m)  | Vor<br>Therapie | Follow-up                                     |                                    | Vor<br>Therapie | Follow-up         |
|--------------------------------|-----------------|---|------------------------------------|-----------------|-------------------|
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )       | 28,0 ± 1,1      | 27,9 ± 1,0                                    | Serum-Kalium (mmol/l)              | 3,45 ± 0,11     | 4,07 ±<br>0,09 ** |
| RR sys/dia<br>(mmHg)           | 154/92 ±<br>5/2 | 131 <sup>***</sup> /83 <sup>**</sup><br>± 3/2 | Serum-Aldosteron<br>(ng/l)         | 264,1 ±<br>49,8 | 43,7 ±<br>17,0 ** |
| 24h-RR sys/dia<br>gesamt       | 147/90 ±<br>4/2 | 134 <sup>*</sup> /83 <sup>*</sup> ±<br>4/2    | ARQ                                | 67,8 ± 13,4     | 13,8 ±<br>7,2 **  |
| 24h-RR sys/dia<br>Tag (mmHg)   | 148/91 ±<br>4/2 | 137/85 ±<br>4/3                               | Serum-Harnstoff<br>(mg/dl)         | 17,8 ± 2,0      | 24,7 ±<br>2,8 *** |
| 24h-RR sys/dia<br>Nacht (mmHg) | 142/85 ±<br>4/2 | 126 <sup>*</sup> /77 <sup>*</sup><br>± 6/3    | Serum-Kreatinin<br>(mg/dl)         | 0,83 ± 0,05     | 0,93 ±<br>0,05 *  |
| Anzahl Anti-<br>hypertensiva   | 3,1 ± 0,3       | 2,3 ± 0,4 *                                   | GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )   | 92,3 ± 4,1      | 81,5 ±<br>3,8 *** |
| Serum-Natrium<br>(mmol/l)      | 141,3 ± 0,6     | 139,7 ±<br>0,6 *                              | UAE/UCrea (mg/g) im<br>Spontanurin | 89,1 ± 33,0     | 19,8 ± 9,8 *      |

Tab. 3: Klinische und paraklinische Parameter der Kohorte 1 vor und  $1,0 \pm 0,1$  Jahre nach Therapiebeginn, dargestellt als MW ± SEM. BMI: body mass index. RR: Blutdruck (sys: systolisch, dia: diastolisch). GFR: glomeruläre Filtrationsrate. Normwerte: Serum-Natrium 134-145 mmol/l; Serum-Kalium 3,4-5,2 mmol/l; ARQ (Aldosteron-Renin-Quotient) < 20; Harnstoff 10-50 mg/dl; UAE/UCrea (Urin-Albumin/Urin-Kreatinin-Quotient) < 20 mg/g, \* = p<0,05; \*\* = p<0,01; \*\*\* = p<0,001 verglichen mit Zustand „vor Therapie“

#### **4.1.2 Verlaufsbeobachtung der Kohorte 1**

Im Verlauf zeigte sich, dass sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck durch die eingeleitete Therapie des PHA signifikant gesenkt werden konnten (Tab. 3). Wiesen die Patienten vor Therapie einen Blutdruck von durchschnittlich  $154/92 \pm 5/2$  mmHg auf, so waren es ein Jahr nach Therapiebeginn  $131/83 \pm 3/2$  mmHg. (Systole  $p < 0,001$  bzw. Diastole  $p < 0,01$ ) Dies entspricht einer Absenkung um systolisch 14,9 % bzw. diastolisch 9,8 % auf hochnormale Werte nach WHO-Definition. Sechs Patienten (20,7 %) hatten bei der Messung am Studientag hypertensive Werte  $\geq 140/90$  mmHg. Eine weitere Beobachtung war ein deutlicher Abfall des Serumaldosterons und des ARQ in der Gesamtkohorte. Außerdem konnte mit Beginn der Therapie meist eine Normkaliämie erreicht werden. In Prävalenzen ausgedrückt, wiesen vor Beginn der Therapie 18 (62,1 %) der Patienten eine Hypokaliämie (definiert als Serumkalium  $< 3,5$  mmol/l) auf, zum Follow-up waren es noch fünf Patienten (17,2 %) ( $p < 0,01$ ). Auch das Serumnatrium ging signifikant zurück (Tab. 3). Beobachtet werden konnte außerdem ein signifikanter Abfall der GFR im Laufe des Beobachtungsintervalls. Ebenso verhielt es sich mit der UAE/UCrea-Ratio (gemessen im Spontanurin). Im Lipidprofil der Patienten zeichnete sich im Verlauf keine signifikante Änderung ab. Es konnte jedoch ein Anstieg des Serumharnstoffes beobachtet werden (Tab. 3). Bezüglich der Albuminurie war Folgendes zu beobachten: Vor Therapie wiesen sechs Patienten eine Mikro- und ein Patient eine Makroalbuminurie (Definitionen gemäß Tab. 2) auf. Nach Therapie hatten nur noch zwei Studienteilnehmer eine Mikroalbuminurie, eine Makroalbuminurie war bei keinem der Patienten mehr festzustellen. Vor Therapie wiesen 19 Patienten (65,5 %) eine erhöhte Gesamtproteinausscheidung von  $\geq 150$  mg/24h im Sammelurin auf, im Follow-up waren es noch 13 (44,8 %) ( $p = 0,051$ ).

#### **4.1.3 Unterschiede verschiedener Therapieformen - Kohorte 1**

Im Folgenden sollen Unterschiede zwischen Operation ( $n=18$ ; 8w, 10m) und medikamentöser Therapie ( $n=11$ ; 4w, 7m) innerhalb der Kohorte 1 zum Zeitpunkt des Follow-ups, also  $1,0 \pm 0,1$  Jahre nach Beginn der PHA-Behandlung, untersucht werden. Medikamentöse Therapie beinhaltet hier die Behandlung mit Spironolacton ( $n=9$ ), Eplerenon ( $n=1$ ) oder anderen Antihypertensiva ( $n=1$ ).

| Kohorte 1, Follow-up nach Therapiebeginn | ADX          | Medi            |
|--|--------------|-----------------|
| n= (w, m)                                | 18 (8w, 10m) | 11 (4w, 7m)     |
| Alter (Jahre)                            | 49,4 ± 2,4   | 51,7 ± 4,3      |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                 | 27,8 ± 1,3   | 28,1 ± 1,8      |
| Dauer Hypertonie (Jahre)                 | 9,5 ± 2,0    | 13,5 ± 2,9      |
| Dosis MRA (mg/d)                         | -            | 55,0 ± 7,3      |
| RR sys/Dia (mmHg)                        | 126/80 ± 2/3 | 139*/84 ± 6/3   |
| 24h-RR sys/dia gesamt                    | 130/81 ± 3/2 | 137/86 ± 8/3    |
| 24h-RR sys/dia Tag (mmHg)                | 133/84 ± 4/3 | 140/88 ± 7/3    |
| 24h-RR sys/dia Nacht (mmHg)              | 121/74 ± 4/2 | 132/80 ± 12/5   |
| Anzahl Antihypertensiva                  | 2,3 ± 0,6    | 2,4 ± 0,6       |
| Serum-Natrium (mmol/l)                   | 139,8 ± 0,8  | 140,5 ± 1,0     |
| Serum-Kalium (mmol/l)                    | 4,22 ± 0,10  | 3,82 ± 0,18 *   |
| Serum-Aldosteron (ng/l)                  | 58,3 ± 9,0   | 159,3 ± 35,0 ** |
| ARQ                                      | 5,4 ± 1,1    | 28,1 ± 19,1     |
| Serum-Harnstoff (mg/dl)                  | 25,5 ± 3,5   | 22,9 ± 4,8      |
| GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )         | 78,9 ± 4,6   | 86,8 ± 6,6      |
| UAE/UCrea im Spontanurin (mg/g)          | 25,5 ± 13,3  | 8,9 ± 1,9       |

Tab. 4: Klinische und paraklinische Parameter der Kohorte 1 (1,0 ± 0,1 Jahre nach Therapiebeginn, dargestellt als MW ± SEM). ADX: Adrenalektomie. Medi: medikamentöse Therapie. BMI: body mass index. MRA: Mineralokortikoidrezeptorantagonist. RR: Blutdruck (sys: systolisch, dia: diastolisch). GFR: glomeruläre Filtrationsrate. Normwerte: Serum-Natrium 134-145 mmol/l; Serum-Kalium 3,4-5,2 mmol/l; ARQ (Aldosteron-Renin-Quotient) < 20; Harnstoff 10-50 mg/dl; UAE/UCrea (Urin-Albumin/Urin-Kreatinin-Quotient) < 20 mg/g, \* = p<0,05; \*\* = p<0,01 verglichen mit ADX

Durchschnittsalter sowie BMI waren in beiden Untergruppen vergleichbar. Wie in Tabelle 4 ersichtlich, war die Effektivität der konservativen Therapie bezüglich Blutdrucksenkung geringer als die der operativen Therapie. Bei der Blutdruckmessung am Visitentag wurden bei den operierten Patienten im Durchschnitt normotensive, bei

den medikamentös behandelten hochnormale Blutdruckwerte nach WHO-Klassifikation gemessen (RRsys/RRdia 126/80 ± 2/3 vs. 139/84 ± 6/3 mmHg; p<0,05). Auch in der Langzeitblutdruckmessung waren die medikamentös behandelten Patienten etwas schlechter eingestellt, allerdings war der Unterschied hier nicht statistisch signifikant (RRsys/RRdia im 24h-Gesamtdurchschnitt 130/81 ± 3/2 vs. 137/86 ± 8/3 mmHg). Die konservativ therapierten Patienten wiesen außerdem signifikant niedrigere Serumkaliumspiegel auf. Die Durchschnittswerte beider Gruppen (4,22 ± 0,10 bzw. 3,82 ± 0,18 mmol/l; p<0,05) lagen dabei jedoch jeweils im Normalbereich. Während die operierten Patienten vor dem Eingriff zu 80 % an Hypokaliämie litten, war im Follow-up nur noch bei einem von 18 Patienten eine Hypokaliämie nachweisbar (p<0,05). Hinsichtlich der Nierenfunktion war zu beobachten, dass sich weder die GFR noch die UAE/UCrea-Ratio zwischen den Subgruppen signifikant unterschieden (Tab. 4). Die Aldosteron- und ARQ-Werte waren erwartungsgemäß bei den Patienten, die operativ behandelt worden waren, signifikant niedriger als in der MRA-Gruppe.

#### 4.1.4 Regressionsanalyse Kohorte 1

In der schrittweisen multiplen Regression konnte nur das Alter als signifikanter Prädiktor für die GFR ausgemacht werden ( $p < 0,001$ ,  $R = -0,736$ ; Abb. 2). Für die UAE/UCrea-Ratio fanden sich keine Prädiktoren.

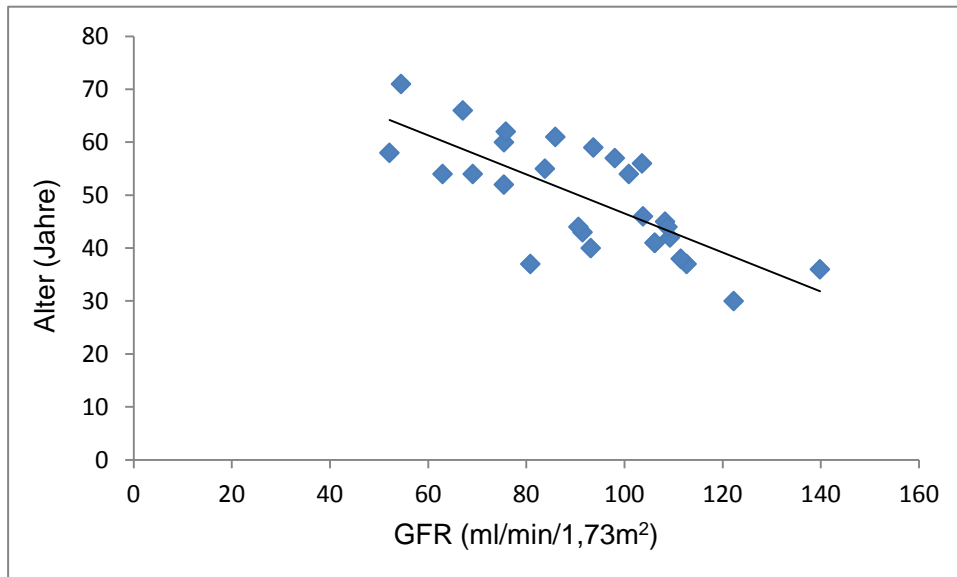


Abb. 2: Beziehung zwischen GFR (glomeruläre Filtrationsrate, angegeben in ml/min/1,73m<sup>2</sup>) und Patientenalter (Jahre) in Kohorte 1

## 4.2 Therapieerfolge und Nierenfunktionsparameter – Kohorte 2

### 4.2.1 Deskriptive Statistik der Kohorte 2

Kohorte 2 bestand aus 188 Patienten, die im Gegensatz zu Kohorte 1 bereits seit  $5,4 \pm 0,3$  Jahren aufgrund eines PHA spezifisch behandelt und daher im Sinne eines Langzeit-Follow-up analysiert wurden. 119 (47 Frauen, 72 Männer) Patienten davon hatten zum Analysezeitpunkt auch die Visite 2 gemäß Studienprotokoll durchlaufen. Das Durchschnittsalter der 119 Patienten lag bei  $61,0 \pm 1,0$  Jahren (Spannweite: 22 - 83 Jahre), die Behandlungsdauer des PHA im Mittel bei  $5,2 \pm 0,4$  Jahren. Klinische und paraklinische Parameter sind in Tabelle 5 dargestellt.



#### 4.2.2 Verlaufsbeobachtung der Kohorte 2

| Kohorte 2, n=119<br>(47w, 72m) | Visite 1        | Visite 2        |                                       | Visite 1    | Visite 2    |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------|-------------|-------------|
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )       | 29,0 ± 0,4      | 29,1 ± 0,5      | Serum-Natrium<br>(mmol/l)             | 138,9 ± 0,3 | 139,0 ± 0,3 |
| RR sys/Dia<br>(mmHg)           | 140/84 ±<br>3/2 | 139/83 ±<br>3/2 | Serum-Kalium<br>(mmol/l)              | 4,16 ± 0,04 | 4,12 ± 0,04 |
| 24h-RR sys/dia<br>gesamt       | 128/78 ±<br>1/1 | 130/79 ±<br>1/1 | Serum-Harnstoff<br>(mg/dl)            | 26,9 ± 1,7  | 28,9 ± 2,8  |
| 24h-RR sys/dia<br>Tag (mmHg)   | 132/81 ±<br>1/1 | 132/81 ±<br>1/1 | Serum-Kreatinin<br>(mg/dl)            | 1,09 ± 0,03 | 1,07 ± 0,03 |
| 24h-RR sys/dia<br>Nacht (mmHg) | 119/71 ±<br>1/1 | 122/71 ±<br>2/1 | GFR<br>(ml/min/1,73m <sup>2</sup> )   | 67,5 ± 1,9  | 68,7 ± 1,8  |
| Anzahl<br>Antihypertensiva     | 2,4 ± 0,2       | 2,6 ± 0,2 *     | UAE/UCrea<br>(mg/g) im<br>Spontanurin | 36,8 ± 6,5  | 33,0 ± 8,6  |

Tab. 5: Klinische und paraklinische Parameter der Kohorte 2, dargestellt als MW ± SEM. BMI: body mass index. RR: Blutdruck (sys: systolisch; dia: diastolisch). GFR: glomeruläre Filtrationsrate. Normwerte: Serum-Natrium 134-145 mmol/l; Serum-Kalium 3,4-5,2 mmol/l; ARQ (Aldosteron-Renin-Quotient) < 20; Harnstoff 10-50 mg/dl; UAE/UCrea (Urin-Albumin/Urin-Kreatinin-Quotient) < 20 mg/g.\* = p<0,05 ggü. Visite 1

Während des Untersuchungszeitraumes (16,0 ± 0,4 Monate) waren Langzeitblutdruckwerte, Serumkalium- und Natriumwerte (Tab. 5) sowie die Lipidprofile der Patienten im Durchschnitt normwertig. Die GFR und die UAE/UCrea-Ratio verblieben auf einem stabilen Niveau (Tab. 5).

#### 4.2.3 Unterschiede verschiedener Therapieformen - Kohorte 2

In einer Querschnittstudie wurde außerdem die gesamte Kohorte 2 (n=188) bezüglich Effizienz der verschiedenen Therapieverfahren zum Zeitpunkt der ersten Visite analysiert (Tab. 6, 7). Die Mehrheit der Patienten war operiert worden (n=86). 65 Patienten nahmen Spironolacton ein, 18 Eplerenon. Weitere 19 Patienten nahmen aufgrund von Nebenwirkungen der MRAs andere Antihypertensiva ein. Bei allen Untergruppen war der PHA vergleichbar lang bekannt, jedoch lag bei der Spironolacton-

Gruppe am längsten eine diagnostizierte arterielle Hypertonie vor (Tab. 6). Es wurde kein Unterschied bezüglich ambulanter Blutdruckmessung oder 24h-Blutdruckmessung beobachtet, abgesehen von der Gruppe ohne spezifische antimineralokortikoide Medikation; dort zeigten sich signifikant höhere systolische Werte im Langzeitblutdruck (s. Tab. 6) ( $p < 0.05$ ). Ebenso hatte diese Gruppe, genau wie die Eplerenongruppe, signifikant niedrigere Serumkaliumwerte im Vergleich zu den anderen Untergruppen. Die Eplerenon-Gruppe nahm außerdem insgesamt die höchste Anzahl an antihypertensiven Medikamenten ein. Die ADX-Gruppe wies die niedrigsten Aldosteron- und ARQ-Werte auf. Im Hinblick auf GFR oder UAE/UCrea-Ratio unterschieden sich die Subgruppen nicht (Tab. 7). Auch hinsichtlich Protein- und Albuminausscheidung im 24h-Sammelurin gab es keine signifikanten Unterschiede.

| <b>n=188</b>                        | <b>ADX</b>   | <b>Spiro</b>   | <b>Epler</b> | <b>AH</b>     |
|-------------------------------------|--------------|----------------|--------------|---------------|
| <b>N (f/m)</b>                      | 86 (52/34)   | 65 (25/40)     | 18 (2/16)    | 19 (9/10)     |
| <b>Alter (Jahre)</b>                | 55,6 ± 1,2   | 64,3 ± 1,2 &&& | 58,8 ± 2,3   | 56,6 ± 3,3    |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>       | 28,3 ± 0,5   | 28,8 ± 0,6     | 30,4 ± 1,3   | 28,4 ± 1,0    |
| <b>Dauer Hypertonie (Jahre)</b>     | 17,8 ± 1,5   | 22,6 ± 1,4 &&& | 17,4 ± 2,9 ψ | 15,6 ± 3,79   |
| <b>Dauer PHA (Jahre)</b>            | 5,3 ± 0,6    | 5,9 ± 0,5      | 5,2 ± 1,0    | 4,6 ± 1,1     |
| <b>Dosis MRA (mg/d)</b>             | -            | 63,5 ± 5,8     | 88,2 ± 11,0  | -             |
| <b>RR sys/dia (mmHg)</b>            | 133/84 ± 2/1 | 139/82 ± 2/1   | 142/88 ± 3/2 | 143/87 ± 5/3  |
| <b>24h-RR sys/dia gesamt (mmHg)</b> | 128/83 ± 1/1 | 132/78 ± 2/1   | 129/81 ± 3/3 | 137#/79 ± 4/2 |
| <b>24h-RR sys/dia Tag (mmHg)</b>    | 131/82 ± 1/1 | 136/81 ± 2/2   | 132/85 ± 3/3 | 139/81 ± 4/2  |
| <b>24h-RR sys/dia Nacht (mmHg)</b>  | 120/72 ± 2/1 | 124/72 ± 2     | 124/69 ± 4/4 | 129#/74 ± 4/1 |

Tab. 6: Klinische Parameter der Kohorte 2 zum Zeitpunkt der ersten Studienvisite (V1), dargestellt als MW ± SEM. BMI: Body mass index; PHA: primärer Hyperaldosteronismus. RR: Blutdruck (sys: systolisch, dia: diastolisch). ADX: Adrenalektomie. Spiro: Spironolacton. Epler: Eplerenon. AH: andere antihypertensive Medikation (von diesen 21 Patienten nahmen 33,3 % Diuretika, 28,6 % Betablocker, 33,3 % alpha-Blocker, 33,3 % ACEH, 33,3 % ATII-Antagonisten und 38,1 % Calciumkanal-Antagonisten ein). Normwerte: Serum-Natrium 134-145 mmol/l; Serum-Kalium 3,4-5,2 mmol/l; ARQ (Aldosteron-Renin-Quotient) < 20; Harnstoff 10-50 mg/dl; UAE/UCrea (Urin-Albumin/Urin-Kreatinin-Quotient) < 20 mg/g. # = p<0,05 vs ADX; && = p<0,01 vs ADX; &&& = p<0,001 vs ADX, ψ = p<0,05; ψψ = p<0,01 vs Spiro.

| n=188                            | ADX         | Spiro            | Epler            | AH              |
|----------------------------------|-------------|------------------|------------------|-----------------|
| N (f/m)                          | 86 (52/34)  | 65 (25/40)       | 18 (2/16)        | 19 (9/10)       |
| Anzahl Anti-hypertensiva         | 2,0 ± 0,2   | 2,2 ± 0,2        | 3,6 ± 0,5 §§, ψψ | 2,6 ± 0,5       |
| Serum-Natrium (mmol/l)           | 139,3 ± 0,3 | 138,9 ± 0,3      | 139,8 ± 0,6      | 139,7 ± 0,7     |
| Serum-Kalium (mmol/l)            | 4,25 ± 0,06 | 4,19 ± 0,05      | 3,97 ± 0,09 §, ψ | 3,81 ± 0,09 ### |
| Serum-Aldosteron (ng/l)          | 92,4 ± 10,3 | 335,0 ± 31,7 &&& | 436,2 ± 77,0 §§§ | 170,3 ± 37,4 #  |
| ARQ                              | 11,7 ± 2    | 32,6 ± 8,7 &&&   | 83,0 ± 18,6 §§§  | 49,5 ± 28,0 #   |
| Serum-Harnstoff (mg/dl)          | 31,3 ± 2,3  | 27,7 ± 2,0       | 35,4 ± 3,5       | 24,4 ± 2,6      |
| GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) | 72,0 ± 2,8  | 68,7 ± 2,2       | 73,9 ± 4,5       | 77,4 ± 4,97     |
| UAE/UCrea (mg/g) im Spontanurin  | 28.3 ± 6.1  | 38.3 ± 15.1      | 73.5 ± 28.3      | 36.6 ± 11.5     |

Tab. 7: Klinische und paraklinische Parameter der Kohorte 2 zum Zeitpunkt der ersten Studiervisite (V1), dargestellt als MW ± SEM. ADX: Adrenalektomie. Spiro: Spironolacton. Epler: Eplerenon. AH: andere antihypertensive Medikation. BMI: Body mass index. RR: Blutdruck (sys: systolisch; dia: diastolisch). GFR: glomeruläre Filtrationsrate. Normwerte: Serum-Natrium 134-145 mmol/l; Serum-Kalium 3,4-5,2 mmol/l; ARQ (Aldosteron-Renin-Quotient) < 20; Harnstoff 10-50 mg/dl; UAE/UCrea (Urin-Albumin/Urin-Kreatinin-Quotient) < 20 mg/g. §, # = p<0,05 vs ADX; &&, §§ = p<0,01 vs ADX; &&&, §§§ = p<0,001 vs ADX, ψ = p<0,05; ψψ = p<0,01 vs Spiro.

#### 4.2.4 Regressionsanalyse Kohorte 2

Auch in der Kohorte 2 führten wir eine Regressionsanalyse durch. Hier konnten höheres Lebensalter ( $p < 0,001$ ,  $R = -0,440$ ; Abb. 3), Serum-Harnstoff ( $p < 0,001$ ,  $R = -0,595$ ; Abb. 4) und Serum Kalium ( $p < 0,001$ ,  $R = -0,345$ ; Abb. 5) als signifikante Prädiktoren der GFR ausgemacht werden. Dabei zeigte sich jeweils ein reziproker Zusammenhang.

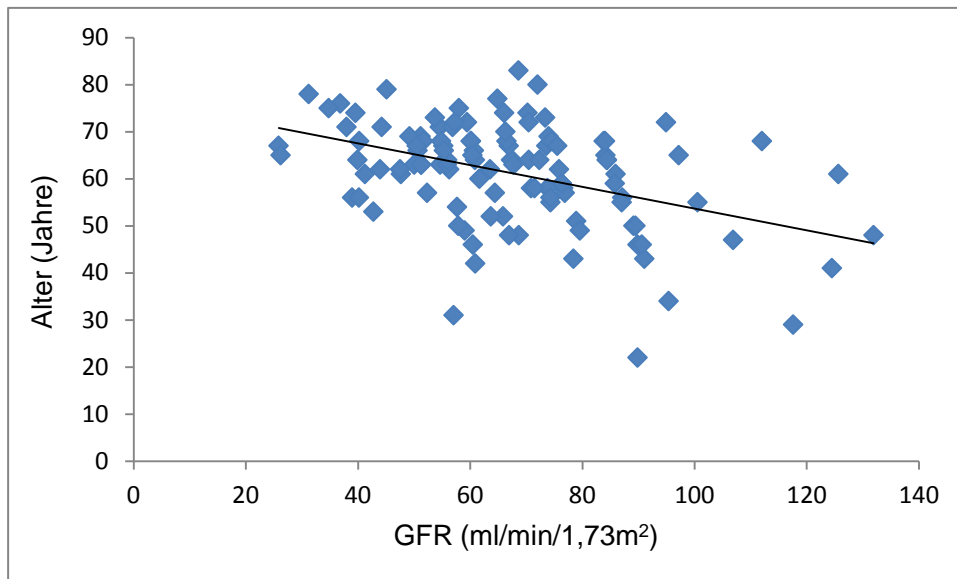


Abb. 3: Beziehung zwischen GFR (glomeruläre Filtrationsrate, angegeben in ml/min/1,73m<sup>2</sup>) und Patientenalter (Jahre) in Kohorte 2

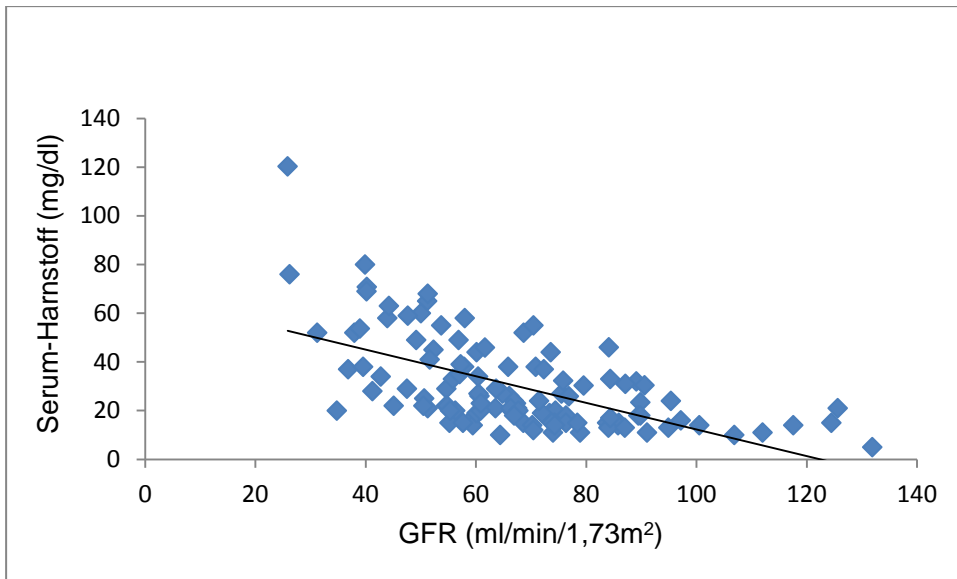


Abb. 4: Beziehung zwischen GFR (glomeruläre Filtrationsrate, angegeben in ml/min/1,73m<sup>2</sup>) und Serum-Harnstoff (mg/dl) in Kohorte 2

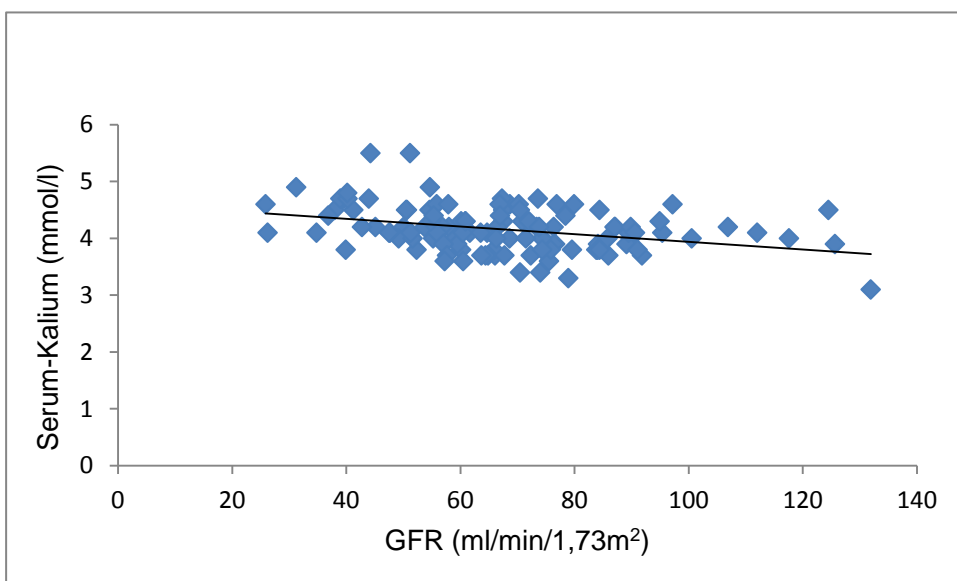


Abb. 5: Beziehung zwischen GFR (glomeruläre Filtrationsrate, angegeben in ml/min/1,73m<sup>2</sup>) und Serum-Kalium (mmol/l) in Kohorte 2

### **4.3 Mangelnder nächtlicher Blutdruckabfall und Nierenfunktion**

Als „Dipper“ gelten Patienten, die während der Nachtphase (22° - 8°) der Langzeitblutdruckmessung eine Senkung des mittleren Blutdruckes von > 10 % aufweisen. Als pathologisch wird jeder geringer ausfallende Abfall des Blutdruckes angesehen; man spricht dann von sogenannten „Non-Dipper“.

#### **4.3.1 Kohorte 1**

Aus der Gesamtkohorte der neudiagnostizierten Patienten hatten 72 (21 w, 51 m) eine Langzeitblutdruckmessung erhalten. 75 % davon, also 54 Patienten (12 w, 42 m) wurden als Non-Dipper klassifiziert, entsprechend wiesen 18 (9 w, 9 m) Patienten eine ausreichende nächtliche Blutdruckabsenkung auf. Wie in Tabelle 8 ersichtlich, waren außer den mittleren nächtlichen Blutdruckwerten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen zu beobachten.

| Kohorte 1 n=72                     | Dipper       | Non-Dipper       |  | Dipper        | Non-Dipper    |
|------------------------------------|--------------|------------------|--|---------------|---------------|
| <b>N (f/m)</b>                     | 18 (9w, 9m)  | 54 (12w, 42m)    | <b>Serum-Kalium (mmol/l)</b>           | 3,4 ± 0,1     | 3,3 ± 0,1     |
| <b>Alter (Jahre)</b>               | 51,6 ± 3,1   | 52,0 ± 1,5       | <b>Cholesterin gesamt (mg/dl)</b>      | 193,9 ± 9,8   | 190,8 ± 4,6   |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>      | 28,0 ± 1,2   | 28,4 ± 0,7       | <b>HDL (mg/dl)</b>                     | 57,5 ± 3,4    | 54,4 ± 2,3    |
| <b>Dauer Hypertonie (Jahre)</b>    | 12,0 ± 3,1   | 11,7 ± 1,3       | <b>LDL (mg/dl)</b>                     | 117,7 ± 8,8   | 117,3 ± 4,3   |
| <b>Dauer PHA (Jahre)</b>           | 0,3 ± 0,2    | 0,3 ± 0,1        | <b>GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>  | 86,4 ± 4      | 85 ± 3,2      |
| <b>RR sys/Dia (mmHg)</b>           | 153/95 ± 7/3 | 152/92 ± 3/2     | <b>Serum-Harnstoff (mg/dl)</b>         | 19,6 ± 2,3    | 17,7 ± 1,1    |
| <b>24h-RR sys/dia gesamt</b>       | 143/86 ± 4/2 | 149/95 ± 2/2     | <b>Serum-Aldosteron (ng/l)</b>         | 322,2 ± 101,3 | 314,2 ± 30    |
| <b>24h-RR sys/dia Tag (mmHg)</b>   | 147/92 ± 4/2 | 149/96 ± 2/2     | <b>Serum-Renin (ng/l)</b>              | 5,5 ± 2       | 21,9 ± 12,8   |
| <b>24h-RR sys/dia Nacht (mmHg)</b> | 127/79 ± 4/2 | 147/93 ± 2/1 *** | <b>ARQ</b>                             | 119,5 ± 40,4  | 135,5 ± 32,6  |
| <b>Anzahl Anti-hypertensiva</b>    | 2,2 ± 0,3    | 2,9 ± 0,2        | <b>UAE/UCrea (mg/g) im Spontanurin</b> | 95,0 ± 34,6   | 349,8 ± 233,9 |
| <b>Serum-Natrium (mmol/l)</b>      | 140,8 ± 0,5  | 140,7 ± 0,4      |  |               |               |

Tab. 8: Klinische und paraklinische Parameter der Kohorte 1 vor Therapiebeginn, dargestellt als MW ± SEM. BMI: Body mass index. PHA: primärer Hyperaldosteronismus. RR: Blutdruck (sys: systolisch; dia: diastolisch). GFR: glomeruläre Filtrationsrate. Normwerte: Serum-Natrium 134-145 mmol/l; Serum-Kalium 3,4-5,2 mmol/l; Gesamtcholesterin < 200mg/dl; HDL > 45 mg/dl; LDL < 160 mg/dl; ARQ (Aldosteron-Renin-Quotient) < 20; Harnstoff 10-50 mg/dl; UAE/UCrea (Urin-Albumin/Urin-Kreatinin-Quotient) < 20 mg/g; \* = p<0,05; \*\* = p<0,01; \*\*\* = p<0,001 vs. Dipper



### 4.3.2 Kohorte 2

In der Kohorte 2 lagen Langzeitblutdruckmessungen von 164 (72 w, 92 m) Patienten vor. Von den 89 Non-Dippern waren 42 (47 %) operiert worden, 33 (37 %) nahmen Spironolacton ein, acht (9 %) Eplerenon, sechs (7 %) nahmen andere Antihypertensiva ein. Bei den Dippern waren 34 (46 %) Patienten operiert worden, 32 (43 %) nahmen Spironolacton, vier (5 %) waren auf Eplerenon eingestellt und fünf Patienten (6 %) nahmen andere Antihypertensiva ein. Die Verteilung von Dippern und Non-Dippern in der Gruppe der operierten Patienten war vergleichbar mit der in der medikamentös behandelten Subgruppe ( $p=0,802$ ).

| <b>Kohorte<br/>2, V1</b> | <b>Non-<br/>Dipper</b> | <b>Dipper</b> | <b>Gesamt</b> |
|--------------------------|------------------------|---------------|---------------|
| <b>OP</b>                | 42                     | 34            | <b>76</b>     |
| <b>Medis</b>             | 47                     | 41            | <b>88</b>     |
| <b>Gesamt</b>            | <b>89</b>              | <b>75</b>     | <b>164</b>    |

Tab. 9: Verteilung der Dipper/Non-Dipper bei operativ (OP) und medikamentös (Medis) therapierten Patienten der Kohorte 2 zum Zeitpunkt der ersten Studienvisite (V1)

| Kohorte 2<br>Querschnitt V1        | Dipper        | Non-Dipper          |                                       | Dipper      | Non-Dipper   |
|------------------------------------|---------------|---------------------|---------------------------------------|-------------|--------------|
| N (f/m)                            | 75 (40w, 35m) | 89 (32w, 57m)       | Serum-Natrium<br>(mmol/l)             | 138,9 ± 0,3 | 139,5 ± 0,3  |
| Alter (Jahre)                      | 58,1 ± 1,2    | 61,5 ± 1,3 *        | Serum-Kalium<br>(mmol/l)              | 4,2 ± 0,1   | 4,2 ± 0,1    |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )           | 27,9 ± 0,5    | 29,1 ± 0,5          | Cholesterin<br>gesamt (mg/dl)         | 209,3 ± 5,1 | 199,7 ± 4,5  |
| Dauer<br>Hypertonie<br>(Jahre)     | 19,3 ± 1,1    | 19,7 ± 1,3          | HDL (mg/dl)                           | 57,4 ± 2    | 51,5 ± 1,7   |
| Dauer PHA<br>(Jahre)               | 5,7 ± 0,5     | 5,9 ± 0,5           | LDL (mg/dl)                           | 123,4 ± 4,1 | 119,6 ± 3,6  |
| Dosis MRA<br>(mg/d)                | 54,6 ± 6      | 73,6 ± 8            | GFR<br>(ml/min/1.73m <sup>2</sup> )   | 69,8 ± 2,2  | 73,6 ± 2,8   |
| RR sys/dia<br>(mmHg)               | 134/82 ± 2/1  | 140/85 ± 2/1        | Serum-Harnstoff<br>(mg/dl)            | 28,6 ± 2,2  | 29,3 ± 1,9   |
| 24h-RR sys/dia<br>gesamt<br>(mmHg) | 129/79 ± 2/1  | 132/80 ± 2/1        | Serum-<br>Aldosteron (ng/l)           | 198 ± 25,7  | 196,3 ± 21,2 |
| 24h-RR sys/dia<br>Tag (mmHg)       | 136/83 ± 2/1  | 134/81 ± 2/1        | Serum-Renin<br>(ng/l)                 | 36,5 ± 7,1  | 26,1 ± 5,5   |
| 24h-RR sys/dia<br>Nacht (mmHg)     | 114/68 ± 1/2  | 130/76 ±<br>2/1 *** | ARQ                                   | 25,5 ± 8,4  | 28,8 ± 5,2   |
| Anzahl Anti-<br>hypertensiva       | 2,1 ± 0,2     | 2,8 ± 0,2 *         | UAE/UCrea<br>(mg/g) im<br>Spontanurin | 27,6 ± 7,2  | 38,7 ± 8,6   |

Tab. 10: Klinische und paraklinische Parameter der Kohorte 2 (Dipper vs. Non-Dipper) zum Zeitpunkt der ersten Studienvisite (V1), dargestellt als MW ± SEM. BMI: Body mass index. PHA: primärer Hyperaldosteronismus. MRA: Mineralokortikoidrezeptorantagonist. RR: Blutdruck (sys: systolisch, dia: diastolisch). GFR: glomeruläre Filtrationsrate. Normwerte: Serum-Natrium 134-145mmol/l; Serum-Kalium 3,4-5,2mmol/l; Gesamtcholesterin < 200mg/dl; HDL > 45 mg/dl; LDL < 160 mg/dl; ARQ (Aldosteron-Renin-Quotient) < 20; Harnstoff 10-50mg/dl; UAE/UCrea (Urin-Albumin/Urin-Kreatinin-Quotient) < 20mg/g; \* = p<0,05; \*\* = p<0,01; \*\*\* = p<0,001 vs. Dipper

Aldosteron- und Reninwerte der beiden Gruppen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose PHA waren vergleichbar. Signifikante Unterschiede zwischen Dippern und Non-Dippern sind in Tabelle 10 markiert (Alter, nächtlicher Blutdruck, Anzahl eingenommener Antihypertensiva). Weitere Unterschiede waren: Die Non-Dipper wiesen eine höhere Nüchtern-Glucose im Serum (i. S.) als die Dipper auf ( $108,1 \pm 2,1$  vs.  $105,2 \pm 3,6$  mg/dl;  $p < 0,05$ ; Abb. 6). Eine erhöhte Prävalenz an Diabetes mellitus oder gestörter Glucosetoleranz lies sich jedoch nicht evaluieren. Auch die Natriumausscheidung im 24h-Sammelurin war bei Patienten ohne nächtliche Blutdruckabsenkung höher ( $99,8 \pm 4,6$  vs.  $85,1 \pm 4,1$  mmol/l;  $p < 0,05$ ; Abb. 7), desweiteren die Gesamteiproteinausscheidung im 24h-Sammelurin ( $27,9 \pm 13,7$  vs.  $8,0 \pm 2,0$  mg/dl;  $p < 0,01$ ; Abb. 8). Bezüglich Albuminausscheidung und UAE/UCrea-Ratio im Urin war kein signifikanter Unterschied zu eruieren.

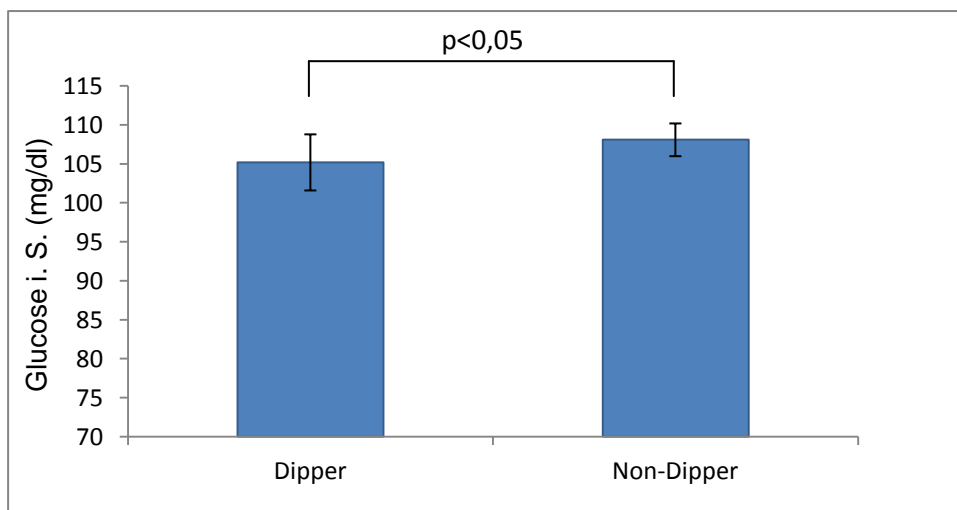


Abb. 6: Nüchtern-Glucose im Serum (i. S.) (mg/dl) bei Dippern und Non-Dippern

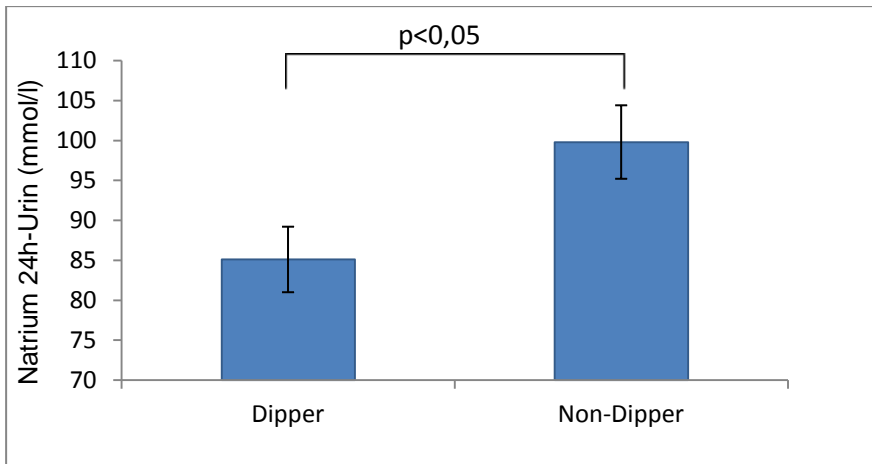


Abb. 7: Natrium im 24h-Sammelurin (mmol/l) bei Dippem und Non-Dippem

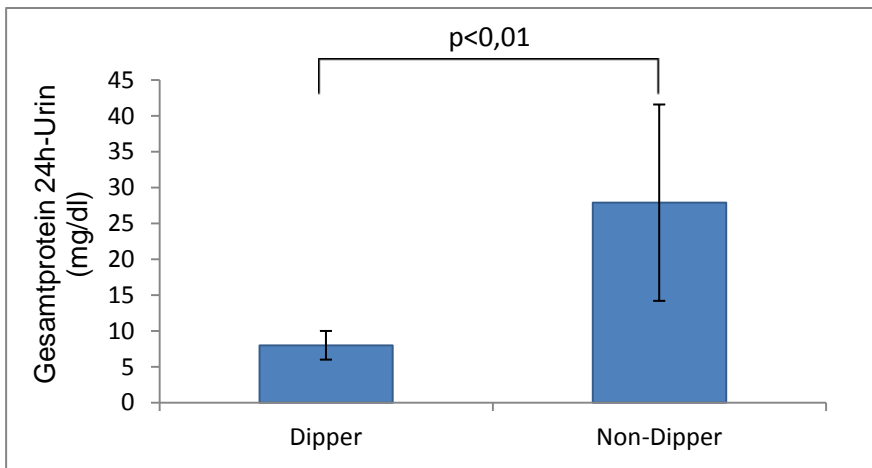


Abb. 8: Gesamtproteinausscheidung im 24h-Sammelurin (mg/dl) bei Dippem und Non-Dippem

## 4.4 Prävalenz der Niereninsuffizienz und anderer Komorbiditäten

### 4.4.1 Kohorte 1

Nach Auswertung der Verteilung der Stadien der Nierenfunktionseinschränkung gemäß der KDOQI-Einteilung (s. Tab. 1) ergab sich das in Tabelle 11 dargestellte Bild. Weitaus am häufigsten vertreten waren die Stadien 0 und 2 mit 43,4 bzw. 44,3 %. Eine Niereninsuffizienz, definiert als KDOQI-Stadium 3-5, wiesen insgesamt 10,3 % der Patienten auf. Ausgewertet wurden die Daten der gesamten Kohorte 1 (n=109) vor Therapie.

|                     |               |
|---------------------|---------------|
| <b>Stadium 0</b>    | 43,4 %        |
| <b>Stadium 1</b>    | 1,9 %         |
| <b>Stadium 2</b>    | 44,3 %        |
| <b>Stadium 3A/B</b> | 6,9 % / 2,5 % |
| <b>Stadium 4</b>    | 0,9 %         |
| <b>Stadium 5</b>    | 0,0 %         |

Tab. 11: Stadienverteilung der Nierenfunktionseinschränkung nach KDOQI in Kohorte 1 vor Therapie

Im Folgenden werden die Prävalenzen wichtiger, PHA-assoziiertes Komorbiditäten aufgezeigt. Untersucht wurde das Auftreten von Diabetes mellitus bzw. gestörter Glucosetoleranz, Vorhofflimmern, koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, linksventrikulärer Hypertrophie, zerebrovaskulärer Stenosen und Niereninsuffizienz (definiert als Stadium 3-5 nach KDOQI) in der gesamten Kohorte 1 (n=109) vor Therapie (Abb. 9).

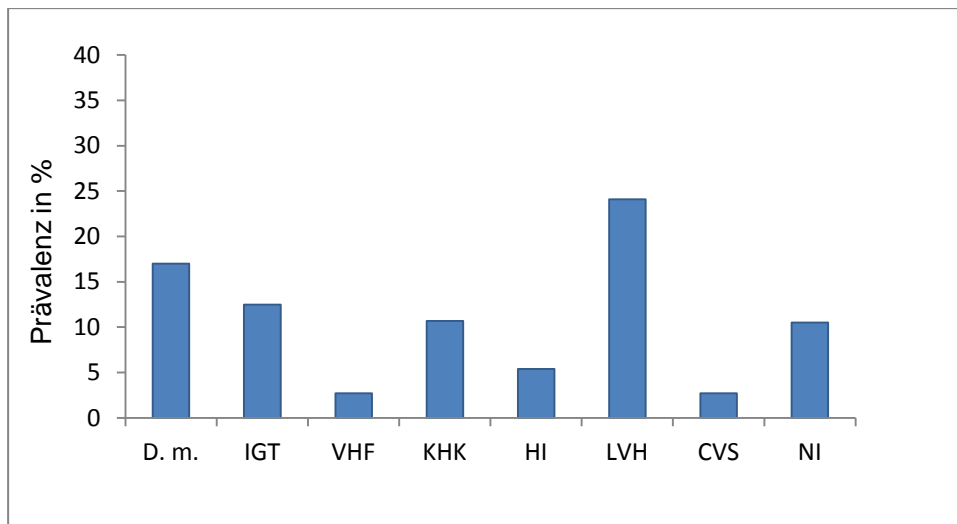


Abb. 9: Komorbiditäten der Kohorte 1 vor Therapie (n=109). D. m.: Diabetes mellitus IGT: Gestörte Glucosetoleranz. VHF: Vorhofflimmern. KHK: Koronare Herzkrankheit, HI: Herzinsuffizienz. LVH: Linksventrikuläre Hypertrophie. CVS: Zerebrovaskuläre Stenosen, NI: Niereninsuffizienz.

#### 4.4.2 Kohorte 2

In der Kohorte 2 waren die Stadien der Niereninsuffizienz wie in Tab. 12 dargestellt verteilt. In dieser Kohorte waren die Stadien 2 und 3 am häufigsten (55,3 % bzw. 24,0 %). Ein Stadium 3-5 war bei insgesamt 26,5 % der Patienten zu finden.

|                     |                |
|---------------------|----------------|
| <b>Stadium 0</b>    | 15,1 %         |
| <b>Stadium 1</b>    | 0,0 %          |
| <b>Stadium 2</b>    | 55,3 %         |
| <b>Stadium 3A/B</b> | 19,7 % / 4,3 % |
| <b>Stadium 4</b>    | 2,0 %          |
| <b>Stadium 5</b>    | 0,5 %          |

Tab. 12: Stadienverteilung der Nierenfunktionseinschränkung nach KDOQI in Kohorte 2 zum Zeitpunkt der ersten Studienvisite (V1)

Auch in der Kohorte 2 untersuchten wir die Prävalenzen der o. g. Komorbiditäten (s. Abb. 10). Zwischen den operierten und den konservativ behandelten Patienten ließen sich in dieser Hinsicht keine statistisch signifikanten Unterschiede nachweisen.

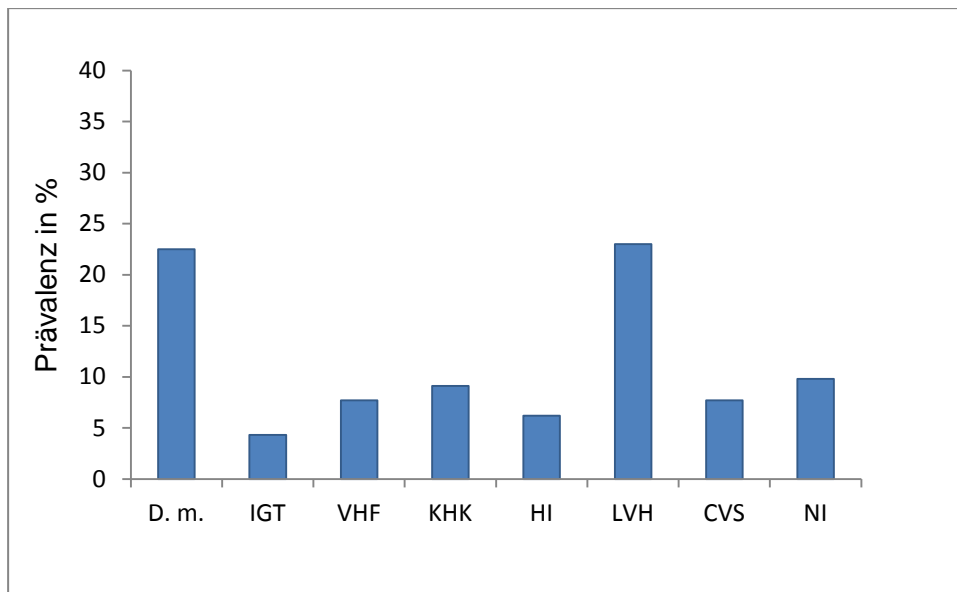


Abb. 10: Komorbiditäten der Kohorte 2 zur ersten Studienvisite (V1; n=188). D. m.: Diabetes mellitus. IGT: Gestörte Glucosetoleranz. VHF: Vorhofflimmern. KHK: Koronare Herzkrankheit. HI: Herzinsuffizienz. LVH: Linksventrikuläre Hypertrophie. CVS: Zerebrovaskuläre Stenosen. NI: Niereninsuffizienz.

Bei genauerer Betrachtung der Komorbiditäten der medikamentös therapierten Patienten zeigten sich verschiedene Unterschiede bei Spironolacton vs. Eplerenon (Abb. 11). So waren das Auftreten von Vorhofflimmern (6,8 vs. 22,7 %;  $p < 0,01$ ; OR=1,2; 95%-KI 1,0-1,5) und Herzinsuffizienz (1,4 vs. 31,8 %;  $p < 0,001$ ; OR=1,4; 95%-KI 1,1-1,9) sowie linksventrikulärer Hypertrophie (21,9 vs. 50,0 %;  $p < 0,01$ ; OR=1,6; 95%-KI 1,0-2,4) unter Eplerenontherapie signifikant häufiger (s. Abb. 11).

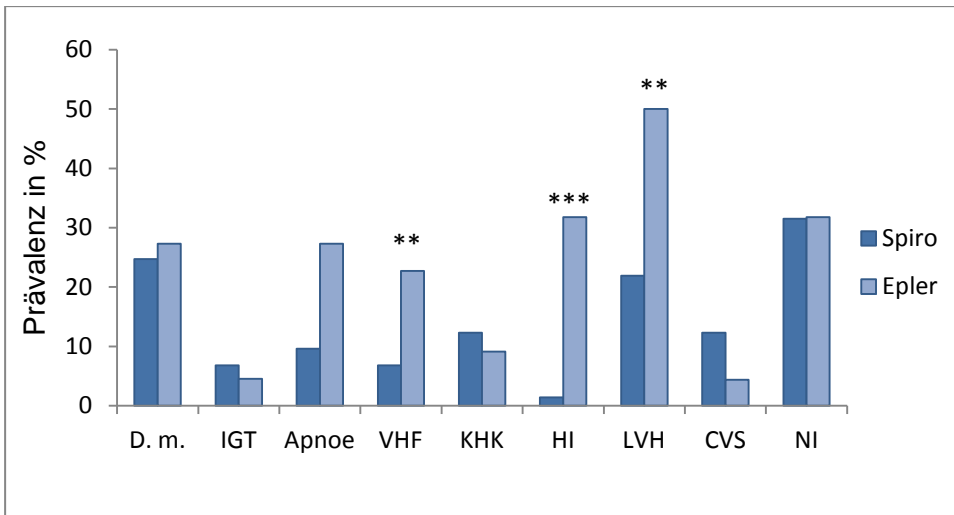


Abb. 11: Prävalenzen von Komorbiditäten der Kohorte 2 zur ersten Studiervisite (V1), nur medikamentös therapierte Patienten. Spiro (Spironolacton, n=73) vs. Epler (Eplerenon, n=22). der Kohorte 1 (n=109). D. m.: Diabetes mellitus IGT: Gestörte Glucosetoleranz. VHF: Vorhofflimmern. KHK: Koronare Herzkrankheit, HI: Herzinsuffizienz. LVH: Linksventrikuläre Hypertrophie. CVS: Zerebrovaskuläre Stenosen. NI: Niereninsuffizienz.



## 5. Diskussion

### 5.1 Nierenfunktion und Aldosteron

Aufgrund der hohen Prävalenz von chronischen Nierenerkrankungen, die noch dazu weiter ansteigt, ist die Erforschung weiterer, kontrollierbarer Risikofaktoren von großer Bedeutung. Selbst bei normotensiven Patienten scheint Aldosteron ein wichtiger Prädiktor bezüglich der Nierenfunktion zu sein. So konnte in der Framingham-Studie eine positive Korrelation zwischen Albuminurie und Plasma-Aldosteron beobachtet werden [98]. Heute erklärt man sich diese Effekte mit aldosteroninduzierten entzündlichen Veränderungen in der Niere, die zu Fibrose, Podozytenschädigung und Mesangiumproliferation führen. Bei Aldosteronexzesserkrankungen wie dem PHA gibt es zahlreiche Studien, die die schädliche Wirkung des Hormonüberschusses belegen. Aus Tierexperimenten ist bekannt, dass die schädlichen Effekte von Aldosteron besonders im Zusammenhang mit einer salzreichen Diät auftreten [64,77]. Dies ist von Bedeutung, da der Salzkonsum in westlichen Industrieländern durchschnittlich zu hoch ist [99,100]. In bisherigen Studien zu PHA und Nierenfunktion wurde häufig eine Unterscheidung zwischen Patienten mit APA und solchen mit BHA vorgenommen. Für den klinischen Alltag ist es jedoch wichtig, die Effektivität unterschiedlicher Therapieformen zu vergleichen. Bezüglich der Effektivität von Spironolacton bei der Blutdrucksenkung finden sich widersprüchliche Angaben. Ferner gibt es nur wenige Studien, die sich mit der Effektivität von Eplerenon beschäftigen, v. a. hinsichtlich der Nierenfunktion. Eine aktuelle Studie untersucht 21 Patienten mit nicht-diabetischer Niereninsuffizienz hinsichtlich Proteinurie im Verlauf von 12 Monaten Eplerenonbehandlung [101]. Es konnte eine Reduktion der Proteinurie um 38 % erreicht werden. Ähnlich starke Effekte wurden in früheren Studien unter Spironolactontherapie berichtet [51,55,61,101,102]. In der hier vorliegenden Studie wird die Nierenfunktion speziell bei PHA-Patienten unter verschiedenen Therapieformen untersucht und hinsichtlich ihrer Effektivität verglichen.

### **5.1.1 Frühere Studien zu antimineralokortikoider Therapie und Nierenfunktion**

Renoprotektive Effekte der Aldosteronblockade gemessen an der Proteinexkretion sind bei Patienten mit Diabetes mellitus [50,58,59,103,104] und CKD [51,60,105] bereits vielfach aufgezeigt worden. Zwar ist bekannt, dass Aldosteronexzess, wie er beim PHA auftritt, ein Risikofaktor für Nierenerkrankungen ist, dennoch gibt es bisher vergleichsweise wenige Studien, die die Auswirkungen der Therapie auf die Nierenfunktion in diesem Patientenkollektiv untersuchen. Ribstein et al. [44] berichten über 25 Patienten mit APA, bei denen es innerhalb von sechs Monaten nach Adrenalectomie zu einem Abfall in der Urin-Albuminexkretion kam. Eine gematchte Kontrollgruppe, bestehend aus 25 Patienten mit essentieller Hypertonie, wurde ebenfalls vor und sechs Monate nach Therapieinitiierung untersucht. Blutdruckwerte und GFR waren vor Therapie in beiden Gruppen vergleichbar, die Albumin- und  $\beta$ 2-Mikroglobulinexkretion war dagegen bei den PHA-Patienten signifikant höher. Durch die Behandlung der Grunderkrankung sanken bei der PHA-Gruppe alle oben genannten Parameter ab, bei den EH-Patienten änderten sich nur die UAE und der Blutdruck.

Sechi et al. [63] untersuchten in einer longitudinalen Studie 50 PHA-Patienten und 100 Patienten mit essentieller Hypertonie hinsichtlich ihrer Nierenfunktion. Sechs Monate nach Therapiebeginn konnte ein Absinken der UAE bei beiden Patientengruppen beobachtet werden. Es zeigte sich, dass die Normalisierung der Albuminausscheidung nach Initiation einer spezifischen Therapie bei den PHA-Patienten signifikant häufiger zu finden war als in der Vergleichsgruppe, obwohl die Blutdrucksenkung beider Gruppen vergleichbar war. Die Patienten wurden durchschnittlich weitere 6,4 Jahre unter Therapie nachbeobachtet, wobei 100 %, 56 %, und 32 % der Patienten die Untersuchung nach drei, sechs bzw. neun Jahren durchführen ließen. In dieser Langzeituntersuchung wiesen die PHA-Patienten keine schlechtere Nierenfunktion als die Kontrollgruppe der essentiellen Hypertoniker auf.

### **5.1.2 Veränderungen der GFR**

Die in dieser Arbeit dargestellten Untersuchungen stützen sowohl die Beobachtungen von Sechi et al. [63] als auch vorläufige Untersuchungen des Deutschen Conn-Registers [25] was die Nierenfunktion und die UAE betrifft. Im Deutschen Conn-Register

konnte nach ADX eine systolische Blutdrucksenkung von 160 auf 144 mmHg erreicht werden, allerdings stiegen im Verlauf die Serumkreatininspiegel, entsprechend sank die GFR von 71 auf 64 ml/min ( $p < 0,001$ ) [25]. Ein ähnlicher Effekt entstand durch Beginn einer Spironolactontherapie. Eine Erklärung hierfür ist der bereits erwähnte Wegfall der aldosteroninduzierten glomerulären Hyperfiltration. In den hier vorliegenden Daten konnte der initiale Abfall der GFR nach Therapieinitiierung bestätigt werden. Dieses Phänomen wurde auch in einer aktuellen Studie beschrieben, in der die GFR anhand der Cystatin-C-Werte abgeschätzt wurde. In einer weiteren Studie von Sechi et al. [106] konnte gezeigt werden, dass die glomeruläre Hyperfiltration mit einer verminderten vaskulären Resistance assoziiert ist. In der gleichen Studie erweisen sich außerdem Spironolacton und ADX ähnlich effektiv was die Verminderung der UAE und die Normalisierung des intrarenalen Blutflusses betrifft. Catena et al. [66] fanden bei der Evaluation von 56 Patienten mit PHA einen Zusammenhang zwischen initialer GFR, GFR-Abfall nach Therapiebeginn und initialem Aldosteronspiegel. So waren bei niedrigeren Aldosteron-Spiegeln ( $< 225$  pg/ml) auch die absolute GFR bzw. die GFR-Verminderung niedriger als bei hohen Aldosteron-Spiegeln. Diese Beziehung ließ sich in unseren Daten nicht nachweisen. Auch hinsichtlich der UAE fand sich keine Abhängigkeit von den Aldosteron-Spiegeln. Dennoch gibt es schon seit langem Hinweise, dass höhere Aldosteronspiegel positiv mit dem Progress von CKD korrelieren [107,108]. In der Kohorte 1 (neu diagnostizierte PHA-Patienten) war nur das Alter ein signifikanter Prädiktor für die Nierenfunktion, beim Langzeit-Follow-up (Kohorte 2) waren es Alter, Serum-Harnstoff und Serum-Kalium. Hier zeigte sich jeweils ein reziproker Zusammenhang. Die Tatsache, dass die GFR mit zunehmendem Alter abnimmt, ist hinlänglich bekannt [109,110]. Ferner geht in der MDRD-Formel das Patientenalter auch entsprechend in die Berechnung der GFR mit ein. Erhöhte Harnstoff- und Kaliumwerte im Serum können ein Hinweis auf verminderte Nierenfunktion sein, sind aber im Vergleich zu beispielsweise Kreatinin sehr viel unspezifischer und treten in der Regel erst in fortgeschrittenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz auf [111,112]. Der sich in der Analyse der Kohorte 2 (Langzeituntersuchung) darstellende Zusammenhang von GFR und Serum-Harnstoff bzw. Serum-Kalium könnte dennoch zumindest partiell dadurch erklärt werden.

### **5.1.3 Kohorte 1 – direkte Effekte der Therapie**

In der Kohorte 1 konnten wir einen signifikanten Abfall des Serumnatriums nach Therapiebeginn feststellen. Dies könnte ein Hinweis auf einen Wegfall aldosteroninduzierter Natriumretention und Hypervolämie sein. Durch Einleitung der Therapie konnten vor allem die mittleren Blutdruckwerte während der Nachtphase gesenkt werden. Die operativ behandelten Patienten dieser Kohorte wiesen einen deutlichen Rückgang der Blutdruckwerte, des Serum-Kaliums sowie der Albuminexkretion auf. Dies ließ sich auch in der Gruppe der medikamentös behandelten Patienten (Kohorte 1) zeigen, wenngleich der Abfall dieser Parameter weniger deutlich ausfiel. Diese im Vergleich geringeren Verbesserungen könnten auf eine zu niedrige Spironolactontagesdosis von durchschnittlich etwa 50 mg/d zurückzuführen sein. Unsere Daten legen nahe, dass mindestens 63,5 mg Spironolacton pro Tag nötig sein könnten, um die Wirkungen des Aldosteronexzesses ausreichend zu blockieren. Eine aktuelle taiwanesishe Studie kommt zu einem ähnlichen Ergebnis. Dort konnte nach einem Jahr mit niedrig dosiertem Spironolacton (50 mg/d) keine Verminderung der Proteinurie erreicht werden [113].

### **5.1.4 Kohorte 2 – Langzeit-Ergebnisse**

Bei der Evaluierung des Langzeitverlaufs unserer Kohorte 2 ist bemerkenswert, dass die GFR über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil blieb. Dies bekräftigt Ergebnisse der Studie an einer kleineren Kohorte von Sechi et al. [63], bei der sich ein ähnlicher Verlauf zeigte. Eine diskret erhöhte UAE/UCrea-Ratio in unserer Kohorte weist auf eine leichte Beeinträchtigung der Nierenfunktion hin. Während des Studienzeitraumes kam es zu keinem Progress der Nierenfunktionseinschränkung gemessen an der UAE/UCrea-Ratio, sondern es blieb bei dieser diskreten Einschränkung. Die Blutdruckwerte waren im Mittel normwertig, allerdings erhöhte sich im Beobachtungsverlauf die Anzahl der antihypertensiven Medikamente leicht. Es gibt Hinweise, dass die Kontrolle der erhöhten Blutdruckwerte bei PHA-Patienten von größerem Vorteil ist was die Nierenfunktion betrifft als bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Mutmaßlich liegt dies am Wegfall direkter schädlicher Wirkungen des Aldosterons auf das Nierengewebe durch MR-Blockade bzw. Absinken der Aldosteronsekretion nach Adrenalektomie.

### 5.1.5 Vergleich von Eplerenon und Spironolacton

Generell wiesen unsere Patienten nach Therapiebeginn, also bei der ersten Follow-up-Untersuchung normale Blutdruckwerte und stabile Nierenfunktionsparameter auf, und zwar unabhängig von der Therapieform. Eine Studie zeigte, dass Eplerenon dem Spironolacton bezüglich der Blutdrucksenkung gleichwertig erscheint [114]. Eine andere Studie kommt zu dem Ergebnis, dass Spironolacton in dieser Hinsicht effektiver zu sein scheint [115]. In der letztgenannten Studie kam man zu dem Schluss, dass Eplerenon vergleichsweise höher dosiert werden sollte, um ähnliche Ergebnisse wie mit Spironolacton zu erzielen. Bisherige Studien zum PHA haben meistens die verschiedenen Subtypen (v. a. APA vs. BHA) miteinander verglichen. Bisher gibt es keine größere Studie, die verschiedene Therapieformen inklusive Eplerenon vergleicht. Gerade männliche Patienten leiden jedoch nicht selten an unerwünschten Nebenwirkungen des Spironolactons wie erektile Dysfunktion oder Gynäkomastie. In unserer Studie erwies sich Eplerenon im Vergleich zur operativen Therapie als gleich effektiv was die Nierenfunktion anbelangt (bezogen auf die GFR und die UAE/UCrea-Ratio). Ein wichtiger Unterschied betrifft jedoch die Serumkaliumwerte. Diese waren in der Eplerenongruppe signifikant niedriger als in den anderen Subgruppen. In einer aktuellen Studie trat Hyperkaliämie unter Spironolactontherapie signifikant häufiger auf als unter Eplerenon [115] und bestätigt damit die hier vorliegenden Ergebnisse des Deutschen Conn-Registers. Dies legt nahe, dass die in unserer Studie verwendeten Eplerenondosen von durchschnittlich ca. 88 mg/d noch zu niedrig angesetzt waren um den Mineralokortikoidrezeptor effektiv zu blockieren. Unterstützt wird diese Hypothese durch die Beobachtung, dass in der Eplerenongruppe durchschnittlich eine höhere Anzahl anderer Antihypertensiva nötig war, um den Blutdruck und UAE/UCrea-Ratio zu kontrollieren. Ferner blockiert Spironolacton im Gegensatz zu Eplerenon nicht nur den Mineralokortikoidrezeptor, sondern auch Androgenrezeptoren. Seine Überlegenheit bezüglich der Blutdrucksenkung könnte auch an diesem Zusatzeffekt liegen [116,117]. Patienten, die keine antimineralokortikoide Medikation erhalten hatten (z. B. aufgrund von Unverträglichkeiten), wiesen signifikant höhere Blutdruckwerte und niedrigere Kaliumspiegel auf und nahmen außerdem insgesamt eine höhere Anzahl antihypertensiver Medikamente ein. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer ausreichenden antimineralokortikoiden Therapie bei Patienten mit PHA. Im Gegensatz

zur Studie von Parthasarathy et al. [115], bei der sich nach vier Wochen Therapie bei mit Spironolacton behandelten Patienten ein höherer Anstieg der Serumaldosteronspiegel als bei Eplerenonbehandelten Patienten zeigte, konnten wir keine signifikanten Unterschiede in dieser Hinsicht feststellen. Wie zu erwarten wiesen die medikamentös behandelten Patienten jedoch höhere Aldosteronspiegel auf als die operativ behandelten. Dies wirft die Frage auf, inwiefern mögliche nicht-genomische Aldosteronwirkungen eine pathophysiologische und prognostische Rolle beim PHA spielen. Es ist unklar, ob diese nicht genomischen Effekte komplett unabhängig vom MR vermittelt werden und daher eine Wirksamkeit von MRAs gegenüber nicht-genomischen Wirkungen möglicherweise nicht vorhanden wäre [118,119]. Eine weitere Therapiemöglichkeit neben der MR-Blockade könnten zukünftig spezifische Inhibitoren der Aldosteronsynthese (ASI) wie FAD286 oder LCI699 sein. Aufgrund ihres Wirkmechanismus könnten ASIs in der Lage sein, sowohl MR- wie auch Nicht-MR-vermittelte Wirkungen des Aldosterons unterbinden. In einem transgenen Rattenmodell mit Angiotensin-II-abhängiger Hypertension zeigte FAD 286 überlegene kardio- und renoprotektive Wirkung gegenüber dem Placebo. Es fehlen jedoch noch Phase-II- und Phase-III-Studien.

Eine weitere interessante Entdeckung ist das Vorliegen eines so genannten „Mineralokortikoid-Gedächtnisses“. Lam et al. untersuchten einseitig nephrektomierte Ratten, welche 0,9%ige Kochsalzlösung zu trinken bekamen und denen Desoxykortikosteron zugeführt wurde [120]. Diese entwickelten eine erhöhte tubulointerstitielle Kollagendeposition. Besonders interessant dabei ist, dass dieser Effekt auch ca. acht Wochen nach Beendigung der Desoxykortikosteron-Zufuhr bestehen blieb. Dies spricht für eine fortbestehende Aktivierung des MR trotz Abwesenheit des erhöhten Mineralokortikoids. Wichtig zu erwähnen ist, dass diese Effekte nicht durch Eplerenon unterbrochen werden konnten. Inwieweit dies auch beim Menschen eine Rolle spielt, bleibt abzuwarten.

## **5.2 MDRD-Formel und KDOQI-Stadien**

Die von uns gewählte Beurteilung der Nierenfunktion anhand der vereinfachten MDRD-Formel und der anschließenden Einteilung in Stadien nach KDOQI weist gewisse

Schwächen auf. Bei einer GFR > 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> wird die tatsächliche Nierenfunktion unterschätzt. Daher ist die Diagnostizierung der Stadien 1 und 2 nicht zweifelsfrei möglich [110,121]. Aufgrund laut gewordener Kritik, das Stadium 3 („Nierenkrankheit mit moderater Nierenfunktionseinschränkung“, GFR 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) sei zu weit gefasst und beinhalte besonders bei älteren Personen sowohl klinisch nicht relevante Nierenfunktionseinschränkungen als auch schwere Beeinträchtigungen der Nierenfunktion bei jüngeren Patienten, wurde es 2009 in ein Stadium 3A und 3B aufgeteilt (GFR 30-44 bzw. 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) [122]. Durch seine große Spannweite ist das Stadium 3 deutlich häufiger als die Stadien 4 und 5. Dies zeigt sich auch in unserem Patientenkollektiv. Mutmaßlich haben nicht alle unserer Patienten, die das Stadium 3 aufweisen, tatsächlich eine klinisch relevante Nierenfunktionseinschränkung. Andererseits ist durch diese Tatsache auch eine frühe Diagnose von Nierenerkrankungen möglich und ermöglicht die Einleitung präventiver Maßnahmen. Neuere Studien liefern außerdem Hinweise darauf, dass die Bestimmung der GFR anhand des Cystatin-C-Spiegels der kreatininabhängigen GFR-Berechnung überlegen ist, besonders in der Frühdiagnostik [123–125]. Bei der kreatininbasierten GFR läuft man dagegen Gefahr Nierenfunktionseinschränkungen überzudiagnostizieren [123,125]. Cystatin-C wird derzeit noch nicht routinemäßig im Rahmen des Deutschen Conn-Registers bestimmt.

### **5.3 Nächtliche Blutdruckwerte**

Das Phänomen des sogenannten Non-Dippings, also des mangelnden nächtlichen Blutdruckabfalles kommt besonders häufig bei sekundären Hypertonieformen, folglich auch beim PHA vor [126–128]. Die Pathophysiologie des Non-Dippings ist noch nicht hinreichend geklärt, es existieren jedoch verschiedene Hypothesen. Dazu zählen Störungen im extrazellulären Milieu, des Gefäßwiderstandes, außerdem körperliche Aktivität zu Tages- und Nachtzeit sowie Schlafqualität und Schlafposition [128]. Auch ein erhöhter Salzkonsum scheint ein Risikofaktor zu sein [126,129,130]. Bekannt ist außerdem, dass ein fehlender nächtlicher Blutdruckabfall mit schnellerem und gravierenderem Progress von Endorganschäden einhergehen kann [131–133]. Am besten in diesem Zusammenhang untersucht sind kardiovaskuläre Morbiditäten

[132,134–137], aber auch die Nierenfunktion wird von einer aufgehobenen zirkadianen Rhythmik der Blutdruckwerte negativ beeinträchtigt [138,139]. Demgegenüber kann chronische Niereninsuffizienz selbst zu einem fehlenden Abfall des nächtlichen Blutdruckes führen [130]. Eine Studie aus dem Jahre 2008 berichtete über Inkonsistenz des Dipperstatus bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Stadium 3-5. Es empfiehlt sich daher, mindestens zwei 24h-Blutdruckprofile zu erstellen, um eine eindeutige Klassifizierung vornehmen zu können [139]. Dies wurde bei unseren Patienten jedoch nicht routinemäßig durchgeführt.

Bisher gibt es keine Studien, die das gemeinsame Auftreten von primärem Hyperaldosteronismus, CKD und Non-Dipping-Status untersuchen. Inwieweit diese Konstellation zu einem Progress der Nierenfunktionseinschränkung führt und sich die einzelnen Risikofaktoren potenzieren ist daher noch völlig unklar. Auch die Möglichkeit, dies therapeutisch zu verhindern ist noch unsicher [128]. In der hier vorliegenden Studie zeigte sich folgendes Bild: Bei den neu diagnostizierten Patienten (Kohorte 1) waren keine Unterschiede bezüglich Nierenfunktion oder paraklinischer Basisparameter zu beobachten. Im Langzeit-Follow-up (Kohorte 2) nahmen die Non-Dipper durchschnittlich mehr Antihypertensiva ein als die Dipper. Erstaunlich ist, dass die Aldosteronwerte der beiden Gruppen keine Unterschiede zeigten, auch nicht in der Kohorte der untherapierten Patienten (Kohorte 1). Auch die Verteilung der Dipper und Non-Dipper bei operierten und medikamentös therapierten Patienten war vergleichbar ( $p=0,805$ ). Der Non-Dipping-Status der Mehrheit der untersuchten Patienten scheint daher andere Gründe zu haben. Denkbar wäre, wie oben erwähnt beispielsweise ein erhöhter Salzkonsum in der Non-Dipping-Gruppe. Auffällig war außerdem die vergleichsweise höhere Natrium- und Gesamtproteinausscheidung im 24h-Sammelurin bei den Non-Dippern. Einschränkend ist zu sagen, dass die Albuminausscheidung und die UAE/UCrea-Ausscheidung der beiden Subgruppen vergleichbar waren und die Patienten der Non-Dippergruppe im Mittel 3,4 Jahre älter waren ( $p<0,05$ ). Es gibt bereits Untersuchungen, die von erhöhter Natriurese und Proteinexkretion bei Non-Dippern berichten. Eine Hypothese ist, dass dies aufgrund nächtlicher Hypertension in den glomerulären Kapillaren geschieht [140]. Es scheint, als solle durch nächtliche Blutdruckerhöhung der renale Blutfluss hochgehalten werden, um so während der Nachtphase kompensierend Natrium über den Urin auszuscheiden [140]. Chronische



Niereninsuffizienz geht nicht nur per se mit einer erhöhten Mortalität einher, sondern erhöht auch das Risiko kardiovaskulärer Begleiterkrankungen. Ein erhöhter Salzkonsum und Non-Dipping während der Nachtphase sind zusätzliche Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse [130]. Gerade bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist nicht zuletzt deswegen eine Salzrestriktion in der Ernährungsweise anzuraten [141,142]. Auch ist zu erwägen, durch abendliche Gabe antihypertensiver Medikamente zu versuchen, ein nächtliches Dippen des Blutdruckes zu erreichen.

## **5.4 Prävalenz von Komorbiditäten**

Die Tatsache, dass Patienten mit PHA früher und vermehrt an Komorbiditäten erkranken als gematchte Patienten mit essentieller Hypertonie, ist mittlerweile anerkannt [22,36]. Dies trifft vornehmlich Erkrankungen des kardiovaskulären Systems. Weitere Untersuchungen sind jedoch nötig, um die Effektivität verschiedener Therapieformen zu evaluieren und zu vergleichen. Wir untersuchten zunächst die Prävalenz häufiger PHA-assoziiierter Erkrankungen vor Therapie.

### **5.4.1 Niereninsuffizienz**

Vor Therapie (Kohorte 1) lag die Prävalenz chronischer Niereninsuffizienz bei 10,3 %. Dies ist vergleichbar mit früheren Daten des Deutschen Conn-Registers [143]. Bei den vortherapierten Patienten (Kohorte 2) war die Prävalenz mit 26,5 % sehr hoch. Einschränkend ist zu sagen, dass in 19,7 % der Fälle das Stadium 3A vorlag, bei dem weitere Diagnostik nötig ist um die Nierenfunktion definitiv zu beurteilen [122]. Insgesamt ist zu beachten, dass in der früheren Studie des Deutschen Conn-Registers retrospektive Daten erhoben waren, und damit die Niereninsuffizienz nicht neu evaluiert und daher eventuell unterdiagnostiziert sein könnte. In derselben Untersuchung konnte außerdem beobachtet werden, dass Niereninsuffizienz bei der hypokaliämischen Form des PHA signifikant häufiger auftrat als bei Normokaliämie. Interessanterweise legen aktuelle Untersuchungen nahe, dass chronische Hypokaliämie das tubulointerstitielle Gewebe schädigt, indem es zur Vakuolisierung epithelialer Tubuluszellen und zu interstitieller Fibrose kommt und so eine CKD induziert oder verschlimmert werden kann [67]. Zwar wiesen in der hier vorliegenden Studie die Eplerenonpatienten signifikant

niedrigere Kaliumspiegel auf, jedoch war die Auftretswahrscheinlichkeit der Niereninsuffizienz in dieser Subgruppe nicht höher als in der Spironolactongruppe. Einschränkend ist zu sagen, dass die Kaliumspiegel zwar durchschnittlich niedriger, aber immer noch normwertig waren.

#### **5.4.2 Komorbiditäten der untersuchten PHA-Patienten**

Milliez et al. konnten beim Vergleich von 124 PHA-Patienten mit 465 essentiellen Hypertonikern zeigen, dass erstere eine höhere Rate an kardiovaskulären Ereignissen aufweisen. So war die Prävalenz von akuten Myokardinfarkten (4,0 % vs. 0,6 %) und Vorhofflimmern (7,3 % vs. 0,6 %) signifikant höher als bei den Patienten mit essentieller Hypertonie [36]. Dabei waren keine Unterschiede zwischen Patienten mit APA und IHB auszumachen. Als Ursache für die höhere Rate an kardiovaskuläre Begleiterkrankungen vermutet man heute direkte proinflammatorische und profibrotische Wirkungen des Aldosterons. Die Effektivität einer antimineralokortikoiden Therapie stützt diese These [144,145]. In der hier vorliegenden Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen beim Vergleich von ADX und medikamentöser Therapie. Bei der Unterscheidung von Spironolacton und Eplerenon zeigte sich jedoch eine signifikant häufigere Prävalenz von Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz sowie linksventrikuläre Hypertrophie unter Eplerenontherapie. Zumindest für das Vorhofflimmern könnten die signifikant niedrigeren Kaliumspiegel unter Eplerenontherapie ( $3,96 \pm 0,08$  vs.  $4,21 \pm 0,05$  mmol/l;  $p < 0,05$ ) eine mögliche Erklärung sein. In einer früheren Studie des Deutschen Conn-Registers, bei der die Auftretswahrscheinlichkeit von Komorbiditäten bei hypokaliämischer vs. normokaliämischer Form des PHA untersucht worden war, zeigte sich ein signifikant höheres Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen unter Hypokaliämie. Es wurde jedoch nicht, wie in der vorliegenden Arbeit, nach Therapieformen unterschieden. Einschränkend ist noch zu sagen, dass Eplerenon in Deutschland nur für die Indikation Herzinsuffizienz zugelassen ist, während es in den USA und Japan auch zur Hypertoniebehandlung zugelassen ist. Dadurch ist auch ein Bias bei der Analyse Prävalenz von Herzinsuffizienz möglich.

Vaskuläre Erkrankungen nehmen nicht nur Einfluss auf die Funktion des Herz-Kreislauf-Systems sondern auch auf die Nierenfunktion. Rizzoni et al. verglichen die Morphologie

kleiner subkutaner Arterien gesunder Probanden mit Präparaten von Patienten, die unter einer sekundären Hypertonie litten, darunter 14 mit PHA [146]. Bei den PHA-Patienten fand sich ein erhöhtes Media-Lumen-Verhältnis. Bekräftigt wird dies durch die Untersuchung der Carotiden von 33 PHA-Patienten und 52 Patienten mit essentieller Hypertonie mithilfe eines hochauflösenden B-mode-Ultraschalles [147]. Hier war das Intima-Media-Verhältnis signifikant höher bei den PHA-Patienten, was auf einen direkten Einfluss von Aldosteron auf die Gefäßwand hinweist. Auch gibt es Untersuchungen, die eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit über der Arteria Femoralis und damit eine erhöhte Gefäßwandsteifigkeit zeigen [148]. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Tatsache, dass Gefäßendothelzellen den MR enthalten und der Gefäßtonus so durch aldosteroninduzierte Fibrose erhöht werden kann [104]. So konnte beobachtet werden, dass der vaskuläre Gesamtkollagengehalt und insbesondere der Typ-III-Kollagengehalt bei PHA-Patienten signifikant höher ist als bei Patienten mit EH [24]. All diese Daten stammen von den Aa. Carotides oder von subkutanen Gefäßen, jedoch ist anzunehmen, dass sich diese Effekte auch in renalen Gefäßen wiederfinden. Tierexperimentelle Untersuchungen erlauben weitere Einblicke in mögliche Pathomechanismen, z. B. die Stimulation der Proliferation [149,150] und inflammatorische Prozesse [151,152] in glatter Muskulatur der Gefäßwände. In der hier vorliegenden Studie wurde die Auftrittswahrscheinlichkeit zerebrovaskulärer Stenosen untersucht. In früheren Untersuchungen des deutschen Conn-Registers konnte eine Prävalenz von 12,9 % eruiert werden [45]. In der aktuellen Studie wies die Kohorte 1 (neudiagnostizierte Patienten) eine Prävalenz von 2,7 % auf. Im Langzeit-Follow-up war die Prävalenz mit 7,7 % höher.

### **5.4.3 Metabolische Parameter der PHA-Patienten**

Frühere Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Glucosestoffwechselstörungen bei PHA-Patienten hin. Störungen metabolischer Parameter wiederum stellen einen Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz dar [157,158]. Diabetes mellitus gilt neben arterieller Hypertonie als häufigste Ursache für eine dialysepflichtige Nephropathie in Industrienationen [159–163]. Übergewicht, metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz sind auf mehreren Wegen mit PHA verknüpft [164–166]. Aus experimentellen Studien ist bekannt, dass Fettzellen, v. a. die des Bauchbereiches, auch endokrine Funktion aufweisen.

Adipozyten können das RAAS mit der Produktion von Aldosteron bzw. Aldosteronreleasingfaktoren beeinflussen [81,167–170]. Somit könnte bei der Konstellation metabolischer Störungen zusammen mit PHA und Übergewicht ohne adäquate Therapie ein Circulus vitiosus mit der Entwicklung schwerwiegender Langzeitschäden entstehen. Die hier untersuchten PHA-Patienten waren im Durchschnitt mit einem BMI von  $28,0 \pm 1,1$  und  $29,0 \pm 0,4$  kg/m<sup>2</sup> in Kohorte 1 bzw. Kohorte 2 deutlich übergewichtig und somit gefährdet für metabolische Störungen wie z. B. Diabetes mellitus. Bei jedem Patienten der Kohorte 1 wurde, sofern keine Gegenindikationen bestanden oder der Patient dies ablehnte, einen OGTT durchgeführt. Die Diabetes-Rate ist mit 17 % (zu 100 % Typ II) höher als in der Gesamtbevölkerung, dort liegt sie bei 8,6 % [171]. Jedoch lag in der hier vorliegenden Analyse keine Referenzgruppe essentieller Hypertoniker zum Vergleich vor. In Kohorte 2, also der Langzeituntersuchung, wurde sogar eine Diabetesrate von 22,5 % festgestellt. In Kohorte 2 konnte kein statistischer Unterschied zwischen den einzelnen Therapieformen festgestellt werden was die Rate an Diabetes und IGT betrifft. Um die Auswirkungen und Therapiemöglichkeiten von Zucker- und Fettstoffwechselstörungen speziell bei PHA-Patienten zu analysieren, sind weitere Studien vonnöten. Im Deutschen Conn-Register sind bereits weitere Untersuchungen zu dieser Thematik angelaufen.

## 6. Limitierungen der Studie

Die wichtigsten Einschränkungen der vorliegenden Studie ergeben sich aus dem Fehlen einer entsprechenden Referenzgruppe essentieller Hypertoniker. So ist keine endgültige Aussage darüber möglich, wie stark die entsprechenden Veränderungen der Nierenfunktion, das Auftreten von Komorbiditäten etc. durch den primären Hyperaldosteronismus bzw. direkte Aldosteroeffekte bedingt sind oder auch durch das alleinige Vorliegen einer arteriellen Hypertonie erklärt werden könnten. Ferner erfolgte die Behandlung der Patienten nicht randomisiert, sondern die Entscheidung zur jeweiligen Therapie oblag dem jeweils behandelnden Endokrinologen. Eplerenon beispielsweise wurde insbesondere bei Männern, die unter einer durch Spironolacton induzierten Gynäkomastie litten oder kardiovaskulär vorerkrankt waren (insbesondere Z. n. Herzinfarkt und damit einhergehende Herzinsuffizienz) eingesetzt. Dadurch könnte speziell bei der Analyse der Komorbiditäten ein Bias entstanden sein.

Dank des gemeinsam erarbeiteten Studienprotokolls werden Unterschiede im Umgang mit den Patienten an den teilnehmenden Zentren zwar minimiert, jedoch nicht ausgeschlossen. Ferner nehmen auch externe Krankenhäuser an der Versorgung der Patienten teil und nehmen so Einfluss auf die Krankengeschichte. Hiervon besonders betroffen ist die Diagnostik von Komorbiditäten und deren Ausmaß. Durch das Multizentrische Design der Studie kommt es auch zu Unterschieden in der Bestimmung von Laborparametern. Von besonderer Bedeutung ist dies bei der Aldosteron- und Reninbestimmung, da in den verschiedenen Zentren unterschiedliche Assays verwendet wurden und die Vergleichbarkeit daher nicht garantiert ist. Die Dateneingabe erfolgte meist durch Doktoranden und Studienschwestern, die entsprechend geschult worden waren. Dennoch sind Unterschiede in der Dateneingabe in den verschiedenen Zentren nicht ausgeschlossen.

Die Kohorte 1 (neu diagnostizierte Patienten), bei der besonders Auswirkungen und Erfolge der Therapieinitiierung ersehen werden können, ist außerdem mit einer Fallzahl von  $n=29$  nur von kleinem bis mittlerem Ausmaß. Insgesamt waren 109 Patienten für diese Kohorte rekrutiert worden, die allerdings zum Auswertungszeitpunkt zum Großteil noch nicht die Visite 2 (Folgeuntersuchung) durchlaufen hatten, da diese ein Jahr nach

Erstsichtung vorgesehen ist. Die Fallzahl der Kohorte 2 (Langzeit-Follow-up) war mit einer Fallzahl von  $n=119$  deutlich größer, hier wurden jedoch Patienten evaluiert, die zur ersten Visitierung bereits unter Therapie standen. Außerdem waren in dieser Kohorte Daten, die die Erstdiagnose betreffen zum Teil retrospektiv erhoben worden (z. B. Aldosteron/Renin i. S. bei Diagnose), was eine potentielle Fehlerquelle ist. Zur Repräsentativität des Patientenkollektivs ist zu sagen, dass das Deutsche Conn-Register hinsichtlich Altersstruktur und Geschlechtsverteilung als typisch gilt für an Spezialzentren therapierte PHA-Patienten und in dieser Hinsicht vergleichbar ist mit anderen Studien [95,172]. Unsere Kohorte 1 ist mit  $48,6 \pm 2,1$  Jahren etwas jünger, Kohorte 2 mit  $61,0 \pm 1,0$  Jahren etwas älter als das Gesamtdurchschnittsalter des Deutschen Conn-Registers ( $55,3 \pm 12,4$  Jahre). Das Geschlechtsverhältnis unserer Kohorten entspricht dem der Gesamtkohorte (59 % Männer, 41 % Frauen) [172].

## 7. Zusammenfassung

### *Einleitung & Fragestellung*

Das Krankheitsbild des primären Hyperaldosteronismus zieht Folgeerkrankungen nach sich, die aufgrund ihrer Häufigkeit und Ausprägung nicht allein durch die Blutdruckerhöhung, die der Aldosteronexzess hervorruft, erklärbar sind. Das legt nahe, dass Aldosteron eine direkte, schädigende Wirkung auf Endorgane hat. Heute weiß man, dass es durch Aldosteron zu profibrotischen und inflammatorischen Reaktionen kommen kann, was beispielsweise im Nierenparenchym nachweisbar ist. Ein bilateraler PHA wird heutzutage mit MRAs behandelt, eine unilaterale Erkrankung kann prinzipiell operativ behandelt werden. Von beiden Therapieformen verspricht man sich eine Verminderung von Morbidität und Mortalität. Gerade hinsichtlich der Nierenfunktion und ihrer Entwicklung unter verschiedenen Therapien (inklusive des neueren MRA Eplerenon) ist die Datenlage jedoch bisher dürftig. Die vorliegende Arbeit analysiert daher ebendiese Fragestellungen. Ferner wird auf den Einfluss erhöhter nächtlicher Blutdruckwerte auf die Nierenfunktion und die Prävalenz anderer, häufiger PHA-assoziiierter Komorbiditäten eingegangen.

### *Methodik & Studienpopulation*

Für die Analyse wurden multizentrisch erhobene Daten des Deutschen Conn-Registers ([www.conn-register](http://www.conn-register)) verwendet. Das Deutsche Conn-Register wurde im Jahre 2006 gegründet und hat seinen Hauptsitz in München. Ziel ist es, Komorbiditäten und Langzeitfolgen von PHA zu evaluieren. Außerdem soll die Effektivität verschiedener Therapiemethoden miteinander verglichen werden. Bis zum Analysezeitpunkt wurden 297 Patienten eingeschlossen. In der vorliegenden Studie wurde zwischen neu diagnostizierten (Kohorte 1, n=109, davon n=29 mit zwei vollständigen Datensätzen) und bereits vortherafierten (Kohorte 2, n=188, davon n=119 mit zwei vollständigen Datensätzen) unterschieden. Um die Nierenfunktion zu bewerten, wurde die GFR anhand der MDRD-Formel abgeschätzt; ferner wurde die Urinproteinexkretion im Spontan- und Sammelurin erhoben.

## *Ergebnisse*

In der Kohorte 1 konnten durch Einleitung der PHA-Therapie der Blutdruck signifikant gesenkt und die Kaliumwerte angehoben werden. Es fand sich ferner ein Abfall der GFR und der UAE/UCrea-Ratio im Urin. Bei der Unterscheidung zwischen ADX und medikamentöser Therapie konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Nierenfunktion eruiert werden. Erwartungsgemäß waren die Aldosteronwerte nach ADX niedriger, mit den Kaliumwerten verhielt es sich genau umgekehrt. Unter Langzeittherapie (Kohorte 2) zeigten sich im Mittel normwertige Blutdruckwerte und Elektrolytspiegel. GFR und UAE verblieben auf einem stabilen Niveau. Bei der Unterscheidung der verschiedenen Therapieformen waren bezüglich der Nierenfunktion keine Unterschiede zu finden. Unter Eplerenon und nicht-MRA Antihypertensiva traten jedoch niedrigere Kalium- und höhere systolische RR-Werte in der 24h-Messung auf.

Unterschiede zwischen Dippern und Non-Dippern waren nur in der Kohorte 2 zu finden (Alter, Anzahl eingenommener Antihypertensiva, Glucose im Serum, Natrium- und Gesamtproteinausscheidung im 24h-Sammelurin).

Bei der Analyse der Komorbiditäten zeigte sich in der Kohorte 1 eine Niereninsuffizienzprävalenz von 10,3 %, in Kohorte 2 lag sie bei 26,5 %. Bei der Untersuchung weiterer Komorbiditäten ist von besonderem Interesse, dass unter Eplerenontherapie VHF, HI und LVH signifikant häufiger auftraten als unter Spironolacton.

## *Diskussion*

Der in der Kohorte 1 beobachtete Abfall der GFR ist mutmaßlich durch einen Wegfall aldosteroninduzierter Hyperfiltration, und nicht durch eine Verschlechterung der Nierenfunktion bedingt. Die Verbesserung der Blutdruckwerte, des Serumkaliums und der UAE fiel in der ADX-Gruppe etwas deutlicher aus als bei den medikamentös behandelten Patienten. Dies könnte darauf hinweisen, dass die mittlere Tagesdosis an MRAs noch zu niedrig angesetzt war. Bei der Langzeitanalyse zeigte sich eine stabile Nierenfunktion, wenngleich die diskret erhöhte UAE auf eine milde Funktionseinschränkung hinweist. Wichtiger Unterschied zwischen Eplerenon- und der



Spironolactontherapie waren die niedrigeren Kaliumwerte und die größere Menge an anderen Antihypertensiva unter Eplerenon, um auf die gleichen Blutdruckwerte zu kommen. Ob sich beispielsweise die erhöhte Rate an VHF unter Eplerenon dadurch erklären lässt bleibt jedoch fraglich, da aufgrund der eingeschränkten Zulassung von Eplerenon in Deutschland ein entsprechender Bias wahrscheinlich ist.

## 8. Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> Conn JW. Primary aldosteronism. *J. Lab. Clin. Med.* 1955;45:661–664
- <sup>2</sup> Knochel JP, White MG. The role of aldosterone in renal physiology. *Arch. Intern. Med.* 1973;131:876–884
- <sup>3</sup> Crabbe J. Stimulation of active sodium transport by the isolated toad bladder with aldosterone in vitro. *J. Clin. Invest.* 1961;40:2103–2110
- <sup>4</sup> Funder JW. Aldosterone action. *Annu. Rev. Physiol.* 1993;55:115–130
- <sup>5</sup> Kellenberger S, Schild L. Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: a variety of functions for a shared structure. *Physiol. Rev.* 2002;82:735–767
- <sup>6</sup> Miller ED. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in circulatory control and hypertension. *Br J Anaesth* 1981;53:711–718
- <sup>7</sup> Saruta T, Cook R, Kaplan NM. Adrenocortical steroidogenesis: studies on the mechanism of action of angiotensin and electrolytes. *J. Clin. Invest.* 1972;51:2239–2245
- <sup>8</sup> Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J. Lab. Clin. Med.* 1955;45:3–17
- <sup>9</sup> Gordon RD. Primary aldosteronism. *J. Endocrinol. Invest.* 1995;18:495–511
- <sup>10</sup> Schirpenbach C, Reincke M. Screening for primary aldosteronism. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;20:369–384
- <sup>11</sup> Ganguly A. Primary aldosteronism. *N. Engl. J. Med.* 1998;339:1828–1834
- <sup>12</sup> Blumenfeld JD, Sealey JE, Schlüssel Y, et al. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann. Intern. Med.* 1994;121:877–885
- <sup>13</sup> Choi M, Scholl UI, Yue P, et al. K<sup>+</sup> channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* 2011;331:768–772
- <sup>14</sup> Boulkroun S, Beuschlein F, Rossi G-P, et al. Prevalence, clinical, and molecular correlates of KCNJ5 mutations in primary aldosteronism. *Hypertension* 2012;59:592–598
- <sup>15</sup> Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism: from genesis to genetics. *Trends Endocrinol. Metab.* 2003;14:310–317
- <sup>16</sup> Mulatero P, Morello F, Veglio F. Genetics of primary aldosteronism. *J. Hypertens.* 2004;22:663–670

- 17 Maluf DF, de Oliveira BH, Lalli E. Therapy of adrenocortical cancer: present and future. *American Journal of Cancer Research* 2011;1:222–232
- 18 Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2007;66:607–618
- 19 Myint KS, Watts M, Appleton DS, et al. Primary hyperaldosteronism due to adrenal microadenoma: a curable cause of refractory hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008;9:103–106
- 20 Brown MA, Cramp HA, Zammit VC, Whitworth JA. Primary hyperaldosteronism: a missed diagnosis in “essential hypertensives”? *Aust N Z J Med* 1996;26:533–538
- 21 Mulatero P, Stowasser M, Loh K-C, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89:1045–1050
- 22 Born-Frontsberg E, Reincke M, Rump LC, et al. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn’s Registry. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2009;94:1125–1130
- 23 Rossi GP. Primary aldosteronism: a needle in a haystack or a yellow cab on Fifth Avenue? *Curr. Hypertens. Rep.* 2004;6:1–4
- 24 Rossi GP, Bernini G, Desideri G, et al. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension* 2006;48:232–238
- 25 Reincke M, Rump LC, Quinkler M, et al. Risk factors associated with a low glomerular filtration rate in primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94:869–875
- 26 Diederich S, Bidlingmaier M, Quinkler M, Reincke M. Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus. *Med. Klin. (Munich)* 2007;102:16–21
- 27 Vonend O, Ockenfels N, Gao X, et al. Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn’s registry. *Hypertension* 2011;57:990–995
- 28 Quinkler M, Stewart PM. Treatment of primary aldosteronism. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;24:923–932
- 29 Prugger C, Heuschmann PU, Keil U. Epidemiology of hypertension in Germany and worldwide. *Herz* 2006;31:287–293
- 30 Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003;289:2363–2369
- 31 Statistisches Bundesamt. Text: Heft 43: Abstrakt [Gesundheitsberichterstattung - Themenhefte, Dezember 2008] [Internet]. [cited 2011 Oct 23]; Available from:

[http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc\\_show\\_pdf?p\\_id=11737&p\\_sprache=d&p\\_uid=gast&p\\_aid=28140957&p\\_lfd\\_nr=1](http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=11737&p_sprache=d&p_uid=gast&p_aid=28140957&p_lfd_nr=1)

- 32 Fardella CE, Mosso L, Gómez-Sánchez C, et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85:1863–1867
- 33 Mulatero P, Dluhy RG, Giacchetti G, Boscaro M, Veglio F, Stewart PM. Diagnosis of primary aldosteronism: from screening to subtype differentiation. *Trends Endocrinol. Metab.* 2005;16:114–119
- 34 Loh KC, Koay ES, Khaw MC, Emmanuel SC, Young WF Jr. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85:2854–2859
- 35 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. *Hypertens. Res.* 2007;30:111–117
- 36 Milliez P, Girerd X, Plouin P-F, Blacher J, Safar ME, Mourad J-J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J. Am. Coll. Cardiol* 2005;45:1243–1248
- 37 Quinkler M, Born-Frontsberg E, Fourkiotis VG. Comorbidities in primary aldosteronism. *Horm. Metab. Res.* 2010;42:429–434
- 38 Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann. Intern. Med* 2003;139:137–147
- 39 Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2006;71:159–166
- 40 Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012;379:165–180
- 41 Hernandez G, Sippel M, Mukherjee D. Interrelationship between Chronic Kidney Disease and Risk of Cardiovascular Diseases. *Cardiovascular & hematological agents in medicinal chemistry [Internet]* 2012 [cited 2012 Sep 20]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22721441>
- 42 Danforth DN Jr, Orlando MM, Bartter FC, Javadpour N. Renal changes in primary aldosteronism. *J. Urol* 1977;117:140–144
- 43 Halimi JM, Mimran A. Albuminuria in untreated patients with primary aldosteronism or essential hypertension. *J. Hypertens* 1995;13:1801–1802

- 44 Ribstein J, Du Cailar G, Fesler P, Mimran A. Relative glomerular hyperfiltration in primary aldosteronism. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005;16:1320–1325
- 45 Born-Frontsberg E, Reincke M, Beuschlein F, Quinkler M. Tumor size of Conn's adenoma and comorbidities. *Horm. Metab. Res.* 2009;41:785–788
- 46 Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood Pressure Control, Proteinuria, and the Progression of Renal Disease. *Annals of Internal Medicine* 1995;123:754 –762
- 47 Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J. Am. Soc. Nephrol* 2006;17:2974–2984
- 48 Tonelli M, Klarenbach SW, Lloyd AM, et al. Higher estimated glomerular filtration rates may be associated with increased risk of adverse outcomes, especially with concomitant proteinuria. *Kidney Int.* 2011;80:1306–1314
- 49 van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011;79:1341–1352
- 50 Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003;41:64–68
- 51 Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Antagonists of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: an uncontrolled pilot study. *American journal of kidney diseases* 2005;46:45–51
- 52 Briet M, Schiffrin EL. Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:261–273
- 53 Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, et al. Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2005;68:2829–2836
- 54 Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, Boomsma F, Parving H-H. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care* 2005;28:2106–2112
- 55 Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, Becker GJ. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:256–262
- 56 Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;70:2116–2123

- <sup>57</sup> van den Meiracker AH, Baggen RG, Pauli S, et al. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: Effects on proteinuria, blood pressure and renal function. *J. Hypertens* 2006;24:2285–2292
- <sup>58</sup> Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, et al. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006;70:536–542
- <sup>59</sup> Epstein M, Williams GH, Weinberger M, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:940–951
- <sup>60</sup> Furumatsu Y, Nagasawa Y, Tomida K, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system triple blockade on non-diabetic renal disease: addition of an aldosterone blocker, spironolactone, to combination treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker. *Hypertens. Res* 2008;31:59–67
- <sup>61</sup> Tylicki L, Rutkowski P, Renke M, et al. Triple pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in nondiabetic CKD: an open-label crossover randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis* 2008;52:486–493
- <sup>62</sup> Quinkler M, Zehnder D, Eardley KS, et al. Increased Expression of Mineralocorticoid Effector Mechanisms in Kidney Biopsies of Patients With Heavy Proteinuria. *Circulation* 2005;112:1435–1443
- <sup>63</sup> Sechi LA, Novello M, Lapenna R, et al. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA* 2006;295:2638–2645
- <sup>64</sup> Dworkin LD, Feiner HD, Randazzo J. Glomerular hypertension and injury in desoxycorticosterone-salt rats on antihypertensive therapy. *Kidney Int* 1987;31:718–724
- <sup>65</sup> Hammer F, Edwards NC, Hughes BA, et al. The effect of spironolactone upon corticosteroid hormone metabolism in patients with early stage chronic kidney disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2010;73:566–572
- <sup>66</sup> Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Relationships of plasma renin levels with renal function in patients with primary aldosteronism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:722–731
- <sup>67</sup> Wu V-C, Yang S-Y, Lin J-W, et al. Kidney impairment in primary aldosteronism. *Clin. Chim. Acta* 2011;412:1319–1325
- <sup>68</sup> Quinkler M, Stewart PM. Hypertension and the cortisol-cortisone shuttle. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2003;88:2384–2392
- <sup>69</sup> Quinkler M, Bappal B, Draper N, et al. Molecular basis for the apparent mineralocorticoid excess syndrome in the Oman population. *Mol. Cell. Endocrinol* 2004;217:143–149

- 70 Kawai S, Ichikawa Y, Homma M. Differences in metabolic properties among cortisol, prednisolone, and dexamethasone in liver and renal diseases: accelerated metabolism of dexamethasone in renal failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1985;60:848–854
- 71 Srivastava LS, Werk EE Jr, Thrasher K, et al. Plasma cortisone concentration as measured by radioimmunoassay. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1973;36:937–943
- 72 Whitworth JA, Stewart PM, Burt D, Atherden SM, Edwards CR. The kidney is the major site of cortisone production in man. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1989;31:355–361
- 73 Riddle MC, McDaniel PA. Renal 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity is enhanced by ramipril and captopril. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1994;78:830–834
- 74 Vogt B, Frey BM, Frey FJ. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase: pathophysiology. *Adv. Nephrol. Necker Hosp* 1999;29:127–148
- 75 Liu YJ, Nakagawa Y, Toya K, et al. Effects of spironolactone on systolic blood pressure in experimental diabetic rats. *Kidney Int* 2000;57:2064–2071
- 76 Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *Journal of Clinical Investigation* 1996;98:1063
- 77 Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE, Blomme EAG, Polly ML, McMahon EG. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int* 2003;63:1791–1800
- 78 Fujisawa G, Okada K, Muto S, et al. Spironolactone prevents early renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kidney Int* 2004;66:1493–1502
- 79 Sun G-P, Kohno M, Guo P, et al. Involvements of Rho-Kinase and TGF-beta Pathways in Aldosterone-Induced Renal Injury. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006;17:2193–2201
- 80 Pérez-Rojas J, Blanco JA, Cruz C, et al. Mineralocorticoid receptor blockade confers renoprotection in preexisting chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am. J. Physiol. Renal Physiol* 2007;292:F131–139
- 81 Nagase M. Activation of the aldosterone/mineralocorticoid receptor system in chronic kidney disease and metabolic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2010;14:303–314
- 82 Toyonaga J, Tsuruya K, Ikeda H, et al. Spironolactone inhibits hyperglycemia-induced podocyte injury by attenuating ROS production. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011;26:2475–2484
- 83 Chen C, Liang W, Jia J, van Goor H, Singhal PC, Ding G. Aldosterone Induces Apoptosis in Rat Podocytes: Role of PI3-K/Akt and p38MAPK Signaling Pathways. *Nephron Exp Nephrol* 2009;113:e26–e34

- <sup>84</sup> Schupp N, Kolkhof P, Queisser N, et al. Mineralocorticoid receptor-mediated DNA damage in kidneys of DOCA-salt hypertensive rats. *The FASEB Journal* 2011;25:968
- <sup>85</sup> Fan Y-Y, Kohno M, Hitomi H, et al. Aldosterone/Mineralocorticoid Receptor Stimulation Induces Cellular Senescence in the Kidney. *Endocrinology* 2010;152:680–688
- <sup>86</sup> Wehling M. Specific, nongenomic actions of steroid hormones. *Annu. Rev. Physiol.* 1997;59:365–393
- <sup>87</sup> Schmidt BM. Rapid non-genomic effects of aldosterone on the renal vasculature. *Steroids* 2008;73:961–965
- <sup>88</sup> Vinson GP, Coghlan JP. Expanding view of aldosterone action, with an emphasis on rapid action. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol* 2010;37:410–416
- <sup>89</sup> Griol-Charhbil V, Fassot C, Messaoudi S, Perret C, Agrapart V, Jaisser F. Epidermal growth factor receptor mediates the vascular dysfunction but not the remodeling induced by aldosterone/salt. *Hypertension* 2011;57:238–244
- <sup>90</sup> Huang S, Zhang A, Ding G, Chen R. Aldosterone-induced mesangial cell proliferation is mediated by EGF receptor transactivation. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2009;296:F1323
- <sup>91</sup> Sinphitukkul K, Eiam-Ong S, Manotham K, Eiam-Ong S. Nongenomic Effects of Aldosterone on Renal Protein Expressions of pEGFR and pERK1/2 in Rat Kidney. *Am J Nephrol* 2011;33:111–120
- <sup>92</sup> Molnar GA, Lindschau C, Dubrovskaja G, et al. Glucocorticoid-Related Signaling Effects in Vascular Smooth Muscle Cells. *Hypertension* 2008;51:1372–1378
- <sup>93</sup> Young MJ, Morgan J, Brolin K, Fuller PJ, Funder JW. Activation of Mineralocorticoid Receptors by Exogenous Glucocorticoids and the Development of Cardiovascular Inflammatory Responses in Adrenalectomized Rats. *Endocrinology* 2010;151:2622–2628
- <sup>94</sup> Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93:3266–3281
- <sup>95</sup> Schirpenbach C, Segmiller F, Diederich S, et al. The diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism in Germany: results on 555 patients from the German Conn Registry. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:305–311
- <sup>96</sup> Nelson RG, Tuttle KR. The new KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and CKD. *Blood Purif.* 2007;25:112–114



- <sup>97</sup> NKF KDOQI GUIDELINES [Internet]. [cited 2012 Sep 21]; Available from: [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guideline\\_diabetes/guide1.htm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guideline_diabetes/guide1.htm)
- <sup>98</sup> Fox CS, Larson MG, Hwang S-J, et al. Cross-sectional relations of serum aldosterone and urine sodium excretion to urinary albumin excretion in a community-based sample. *Kidney Int* 2006;69:2064–2069
- <sup>99</sup> Heerspink HL, Ritz E. Sodium chloride intake: is lower always better? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012;23:1136–1139
- <sup>100</sup> Raff U, Harazny JM, Titze SI, Schmidt BM, Michelson G, Schmieder RE. Salt intake determines retinal arteriolar structure in treatment resistant hypertension independent of blood pressure. *Atherosclerosis* 2012;222:235–240
- <sup>101</sup> Tsuboi N, Kawamura T, Okonogi H, Ishii T, Hosoya T. The long-term antiproteinuric effect of eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012;13:113–117
- <sup>102</sup> Sato A, Hayashi K, Saruta T. Antiproteinuric effects of mineralocorticoid receptor blockade in patients with chronic renal disease. *American journal of hypertension* 2005;18:44–49
- <sup>103</sup> Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009;20:2641–2650
- <sup>104</sup> Rachmani R, Slavachevsky I, Amit M, et al. The effect of spironolactone, cilazapril and their combination on albuminuria in patients with hypertension and diabetic nephropathy is independent of blood pressure reduction: a randomized controlled study. *Diabetic medicine* 2004;21:471–475
- <sup>105</sup> Epstein M. Aldosterone receptor blockade and the role of eplerenone: evolving perspectives. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003;18:1984–1992
- <sup>106</sup> Sechi LA, Di Fabio A, Bazzocchi M, Uzzau A, Catena C. Intrarenal hemodynamics in primary aldosteronism before and after treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94:1191–1197
- <sup>107</sup> Hené RJ, Boer P, Koomans HA, Mees EJ. Plasma aldosterone concentrations in chronic renal disease. *Kidney Int* 1982;21:98–101
- <sup>108</sup> Walker WG. Hypertension-related renal injury: a major contributor to end-stage renal disease. *Am. J. Kidney Dis* 1993;22:164–173
- <sup>109</sup> Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J. Clin. Invest.* 1950;29:496–507

- <sup>110</sup> Winearls CG, Glassock RJ. Dissecting and refining the staging of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2009;75:1009–1014
- <sup>111</sup> Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch. Intern. Med.* 2009;169:1156–1162
- <sup>112</sup> Rohun K, Kuliś M, Pawłowska A, et al. Identifying chronic kidney disease in an emergency department: a chance for an early diagnosis. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2011;121:23–28
- <sup>113</sup> Wu V-C, Kuo C-C, Wang S-M, et al. Primary aldosteronism: changes in cystatin C-based kidney filtration, proteinuria, and renal duplex indices with treatment. *J. Hypertens.* 2011;29:1778–1786
- <sup>114</sup> Karagiannis A, Tziomalos K, Papageorgiou A, et al. Spironolactone versus eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:509–515
- <sup>115</sup> Parthasarathy HK, Ménard J, White WB, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J. Hypertens.* 2011;29:980–990
- <sup>116</sup> Hofmann PJ, Michaelis M, Götz F, Bartel C, Kienitz T, Quinkler M. Flutamide increases aldosterone levels in gonadectomized male but not female wistar rats. *Am. J. Hypertens.* 2012;25:697–703
- <sup>117</sup> Michaelis M, Hofmann PJ, Götz F, Bartel C, Kienitz T, Quinkler M. Sex-specific effects of spironolactone on blood pressure in gonadectomized male and female Wistar rats. *Horm. Metab. Res.* 2012;44:291–295
- <sup>118</sup> Dooley R, Harvey BJ, Thomas W. Non-genomic actions of aldosterone: from receptors and signals to membrane targets. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012;350:223–234
- <sup>119</sup> Rafiq K, Hitomi H, Nakano D, Nishiyama A. Pathophysiological Roles of Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor in the Kidney. *J Pharmacol Sci* 2011;115:1–7
- <sup>120</sup> Lam EYM, Funder J, Nikolic-Paterson D, Fuller PJ, Young MJ. Mineralocorticoid Receptor Blockade But Not Steroid Withdrawal Reverses Renal Fibrosis in Deoxycorticosterone/Salt Rats. *Endocrinology* 2006;147:3623–3629
- <sup>121</sup> Bauer C, Melamed ML, Hostetter TH. Staging of chronic kidney disease: time for a course correction. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008;19:844–846
- <sup>122</sup> Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011;80:17–28

- <sup>123</sup> Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N. Engl. J. Med.* 2012;367:20–29
- <sup>124</sup> Odotayo A, Cherney D. Cystatin C and acute changes in glomerular filtration rate. *Clin. Nephrol.* 2012;78:64–75
- <sup>125</sup> Anderson AH, Yang W, Hsu C, et al. Estimating GFR among participants in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am. J. Kidney Dis.* 2012;60:250–261
- <sup>126</sup> Satoh M, Kikuya M, Ohkubo T, et al. Aldosterone-to-renin ratio and nocturnal blood pressure decline in a general population: the Ohasama study. *J. Hypertens.* 2011;29:1940–1947
- <sup>127</sup> Ceruti M, Petramala L, Cotesta D, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in secondary arterial hypertension due to adrenal diseases. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8:642–648
- <sup>128</sup> Birkenhäger AM, van den Meiracker AH. Causes and consequences of a non-dipping blood pressure profile. *Neth J Med* 2007;65:127–131
- <sup>129</sup> Satoh M, Kikuya M, Hara A, et al. Aldosterone-to-renin ratio and home blood pressure in subjects with higher and lower sodium intake: the Ohasama study. *Hypertens. Res.* 2011;34:361–366
- <sup>130</sup> Kimura G, Dohi Y, Fukuda M. Salt sensitivity and circadian rhythm of blood pressure: the keys to connect CKD with cardiovascular events. *Hypertens. Res.* 2010;33:515–520
- <sup>131</sup> Liu M, Takahashi H, Morita Y, et al. Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003;18:563–569
- <sup>132</sup> Cuspidi C, Sala C, Valerio C, Negri F, Mancia G. Nocturnal hypertension and organ damage in dippers and nondippers. *Am. J. Hypertens.* 2012;25:869–875
- <sup>133</sup> Ivanovic BA, Tadic MV, Celic VP. To dip or not to dip? The unique relationship between different blood pressure patterns and cardiac function and structure. *J Hum Hypertens* [Internet] 2011 [cited 2012 Sep 20]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900953>
- <sup>134</sup> Vasunta R-L, Kesäniemi YA, Ylitalo A, Ukkola O. Nondipping pattern and carotid atherosclerosis in a middle-aged population: OPERA Study. *Am. J. Hypertens.* 2012;25:60–66
- <sup>135</sup> Coleman CT, Stowasser M, Jenkins C, Marwick TH, Sharman JE. Central hemodynamics and cardiovascular risk in nondippers. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:557–562

- <sup>136</sup> Syrseloudis D, Tsioufis C, Aragiannis D, et al. The dominant role of the systolic component of nondipping status on target-organ damage in never-treated hypertensives. *Am. J. Hypertens.* 2011;24:292–298
- <sup>137</sup> Kabutoya T, Hoshide S, Ishikawa J, Eguchi K, Shimada K, Kario K. The effect of pulse rate and blood pressure dipping status on the risk of stroke and cardiovascular disease in Japanese hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2010;23:749–755
- <sup>138</sup> Timio M, Venanzi S, Lolli S, et al. “Non-dipper” hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin. Nephrol.* 1995;43:382–387
- <sup>139</sup> Elung-Jensen T, Strandgaard S, Kamper A-L. Longitudinal observations on circadian blood pressure variation in chronic kidney disease stages 3-5. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008;23:2873–2878
- <sup>140</sup> Fukuda M, Munemura M, Usami T, et al. Nocturnal blood pressure is elevated with natriuresis and proteinuria as renal function deteriorates in nephropathy. *Kidney Int.* 2004;65:621–625
- <sup>141</sup> Uzu T, Nishimura M, Fujii T, et al. Changes in the circadian rhythm of blood pressure in primary aldosteronism in response to dietary sodium restriction and adrenalectomy. *J. Hypertens.* 1998;16:1745–1748
- <sup>142</sup> Uzu T, Ishikawa K, Fujii T, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1997;96:1859–1862
- <sup>143</sup> Born-Frontsberg E. Kardio- und zerebrovaskuläre Komorbiditäten bei hypo- und normokaliämischem Hyperaldosteronismus: Ergebnisse des Deutschen Conn - Registers [Internet]. 2011; Available from: [http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS\\_derivate\\_000000009184/Dissemination\\_10\\_11\\_03\\_final\\_ver\\_EBF\\_prom\\_e-VERSION\\_08-04-2011.pdf?hosts=local](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000009184/Dissemination_10_11_03_final_ver_EBF_prom_e-VERSION_08-04-2011.pdf?hosts=local)
- <sup>144</sup> Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1999;341:709–717
- <sup>145</sup> Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:1309–1321
- <sup>146</sup> Rizzoni D, Muiesan ML, Porteri E, et al. Relations between cardiac and vascular structure in patients with primary and secondary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998;32:985–992
- <sup>147</sup> Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrák O, Štrauch B, Widimský Jr J. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *Journal of hypertension* 2007;25:1451

- <sup>148</sup> Bernini G, Galetta F, Franzoni F, et al. Arterial stiffness, intima-media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism. *Journal of hypertension* 2008;26:2399
- <sup>149</sup> Nakamura Y, Suzuki S, Suzuki T, et al. MDM2: a novel mineralocorticoid-responsive gene involved in aldosterone-induced human vascular structural remodeling. *Am. J. Pathol.* 2006;169:362–371
- <sup>150</sup> Min L-J, Mogi M, Li J-M, Iwanami J, Iwai M, Horiuchi M. Aldosterone and angiotensin II synergistically induce mitogenic response in vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* 2005;97:434–442
- <sup>151</sup> Jeong Y, Chaupin DF, Matsushita K, et al. Aldosterone activates endothelial exocytosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009;106:3782–3787
- <sup>152</sup> Lemarié CA, Simeone SMC, Nikonova A, et al. Aldosterone-induced activation of signaling pathways requires activity of angiotensin type 1a receptors. *Circ. Res.* 2009;105:852–859
- <sup>153</sup> Corry DB, Tuck ML. The effect of aldosterone on glucose metabolism. *Curr. Hypertens. Rep.* 2003;5:106–109
- <sup>154</sup> Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, Carey RM. The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends Endocrinol. Metab.* 2005;16:120–126
- <sup>155</sup> Reincke M, Meisinger C, Holle R, et al. Is primary aldosteronism associated with diabetes mellitus? Results of the German Conn's Registry. *Horm. Metab. Res.* 2010;42:435–439
- <sup>156</sup> Fallo F, Pilon C, Urbanet R. Primary aldosteronism and metabolic syndrome. *Horm. Metab. Res.* 2012;44:208–214
- <sup>157</sup> Liao M-T, Sung C-C, Hung K-C, Wu C-C, Lo L, Lu K-C. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012;2012:691369
- <sup>158</sup> Krolewski AS, Warram JH, Forsblom C, et al. Serum Concentration of Cystatin C and Risk of End-Stage Renal Disease in Diabetes. *Diabetes Care* [Internet] 2012 [cited 2012 Aug 25]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851596>
- <sup>159</sup> Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006;17:2275–2284
- <sup>160</sup> Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen S-C. The state of chronic kidney disease, ESRD, and morbidity and mortality in the first year of dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4 Suppl 1:S5–11

- <sup>161</sup> Chen W, Chen W, Wang H, et al. Prevalence and risk factors associated with chronic kidney disease in an adult population from southern China. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1205–1212
- <sup>162</sup> Foley RN. Temporal trends in the burden of chronic kidney disease in the United States. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010;19:273–277
- <sup>163</sup> McFarlane SI, McCullough PA, Sowers JR, et al. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations: Prevalence of and Risk Factors for Diabetes Mellitus in CKD in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2011;57:S24–S31
- <sup>164</sup> Fujita T. Mineralocorticoid receptors, salt-sensitive hypertension, and metabolic syndrome. *Hypertension* 2010;55:813–818
- <sup>165</sup> Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;52:401–409
- <sup>166</sup> Ronconi V, Turchi F, Appolloni G, di Tizio V, Boscaro M, Giacchetti G. Aldosterone, mineralocorticoid receptor and the metabolic syndrome: role of the mineralocorticoid receptor antagonists. *Curr Vasc Pharmacol* 2012;10:238–246
- <sup>167</sup> Ehrhart-Bornstein M, Arakelyan K, Krug AW, Scherbaum WA, Bornstein SR. Fat cells may be the obesity-hypertension link: human adipogenic factors stimulate aldosterone secretion from adrenocortical cells. *Endocr. Res.* 2004;30:865–870
- <sup>168</sup> Lamounier-Zepter V, Ehrhart-Bornstein M, Bornstein SR. Mineralocorticoid-stimulating activity of adipose tissue. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;19:567–575
- <sup>169</sup> Schinner S, Willenberg HS, Krause D, et al. Adipocyte-derived products induce the transcription of the StAR promoter and stimulate aldosterone and cortisol secretion from adrenocortical cells through the Wnt-signaling pathway. *Int J Obes (Lond)* 2007;31:864–870
- <sup>170</sup> Briones AM, Cat AND, Callera GE, et al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertension* 2012;59:1069–1078
- <sup>171</sup> Schipf S, Werner A, Tamayo T, et al. Regional differences in the prevalence of known Type 2 diabetes mellitus in 45-74 years old individuals: results from six population-based studies in Germany (DIAB-CORE Consortium). *Diabet. Med.* 2012;29:e88–95
- <sup>172</sup> Segmiller F. Das nationale Conn-Register: Aufbau, Qualitätsmanagement und Zentren-spezifische Datenanalyse [Internet]. 2009 [cited 2012 Jul 9]; Available from: [http://edoc.ub.uni-muenchen.de/10760/1/Segmiller\\_Felix.pdf](http://edoc.ub.uni-muenchen.de/10760/1/Segmiller_Felix.pdf)

## 9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt allen Patienten, die sich entschlossen haben, an dieser Studie teilzunehmen. Ferner danke ich allen teilnehmenden Zentren des Deutschen Conn-Registers für die Bereitstellung ihrer Patientendaten: Katharina Lang und Prof. Dr. Bruno Allolio vom Universitätsklinikum Würzburg, PD Dr. Holger Willenberg und PD Dr. Oliver Vonend vom Universitätsklinikum Düsseldorf, und insbesondere Prof. Dr. Martin Reincke, Prof. Dr. Felix Beuschlein, Prof. Dr. Stefan Endres, Dr. Martin Bidlingmaier, Dr. med. Evelyn Fischer und Susanne Schmid des Klinikums Innenstadt der LMU München für die Verwaltung und Koordination der Datenbank und die Hilfe bei der Dateneingabe. PD Dr. med. Sven Diederich vom Endokrinologikum Berlin möchte ich herzlich für die Rekrutierung zahlreicher Patienten danken. Spezieller Dank kommt auch unseren beiden Berliner Studienschwestern Kathrin Zopf und Christiane Friedrich zu, die uns bei der Rekrutierung und Visitierung der Patienten tatkräftig unterstützt und dabei nie den Überblick verloren und immer ein offenes Ohr für uns hatten. Meinen Mitdoktoranden Franziska Hanusch und Gregor Hanslik gilt mein besonderer Dank für die gute und unkomplizierte Zusammenarbeit.

Persönlicher Dank kommt meiner Familie und meinem Freund Christoph Mann zu, die mich immer uneingeschränkt unterstützt haben und für mich da waren.

Ganz besonders danken möchte ich meinem Doktorvater PD Dr. Marcus Quinkler, der mich während der gesamten Zeit meiner Promotion großartig betreut hat. Er gab mir von Anfang an die Möglichkeit, meine Ergebnisse auf Kongressen und in medizinischen Fachzeitschriften zu veröffentlichen. Seine Fähigkeit, mich immer wieder aufs Neue zu fordern und zu motivieren, sowie sein Interesse an meiner Arbeit waren Hauptgründe für meine Freude an dieser Dissertation.

## 10. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Verena Georgia Fourkiotis, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus – Ergebnisse des Deutschen Conn-Registers“* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

.....

Ort, Datum

Verena Fourkiotis



## **11. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## 12. Publikationsliste

Folgende Arbeiten wurden von Verena Fourkiotis bisher veröffentlicht:

### Originalarbeiten:

Fourkiotis VG, Hanslik G, Hanusch F, Lepenies J, Quinkler M. Aldosterone and the kidney. *Horm Metab Res.* 2012 Mar;44(3):194-201.

Fourkiotis VG, Vonend O, Diederich S, Fischer E, Lang K, Endres S, Beuschlein F, Willenberg HS, Rump LC, Allolio B, Reincke M, Quinkler M for the Mephisto Study Group. Effectiveness of Eplerenone or Spironolactone treatment in preserving renal function in primary aldosteronism. *European Journal of Endocrinology*, vorab online publiziert am 2. Oktober 2012. Einsehbar unter <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-12-0631>.

Quinkler M, Born-Frontsberg E, Fourkiotis VG. Comorbidities in primary aldosteronism. *Horm Metab Res.* 2010 Jun;42(6):429-34.

### Abstracts:

V. G. Fourkiotis, S. Diederich, K. Zopf, S. Endres, F. Beuschlein, M. Reincke, M. Quinkler. Renal function after medical or surgical treatment for primary hyperaldosteronism. 53. Symposion der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie 2010 in Leipzig.

V. G. Fourkiotis, G. Hanslik, F. Hanusch, S. Diederich, S. Endres, F. Beuschlein, M. Reincke, M. Quinkler. Effectiveness of eplerenone or spironolactone treatment and adrenalectomy regarding renal function in male patients with primary aldosteronism. 54. Symposion der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie 2011 in Mannheim.

F. Hanusch, G. Hanslik, V. G. Fourkiotis, E. Fischer, S. Diederich, S. Endres, F. Beuschlein, M. Reincke, M. Quinkler. Lower day time sleepiness on spironolactone treatment than after adrenalectomy or eplerenone treatment in patients with primary aldosteronism. 54. Symposion der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie 2011 in Mannheim.

**Vorträge:**

9. Nebennierenkonferenz, Berlin 01/2010: "Renal function and damage in patients with aldosteronism - preliminary results from the Mephisto study."

Progress in primary aldosteronism 2 („PIPA“), München 05/2011: "Kidney function in patients with PHA."