

Aus der Endokrinologie Praxis am Stuttgarter Platz, Berlin

DISSERTATION

Schlafqualität, Tagesschläfrigkeit und Erschöpfungsneigung bei
Patienten mit Primärem Hyperaldosteronismus

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Franziska-Maria Hanusch

aus Dresden

Datum der Promotion: 04.03.2022

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Monographie wurden bereits unter dem Titel „Sleep quality in patients with primary aldosteronism“ in der Zeitschrift Hormones (Athens). 2014 Jan-Mar;13(1):57-64 von Hanusch FM, Fischer E, Lang K, Diederich S, Endres S, Allolio B, Beuschlein F, Reincke M, Quinkler M veröffentlicht.

Schlafqualität, Tagesschläfrigkeit und Erschöpfungsneigung bei Patienten mit Primärem Hyperaldosteronismus

I. Inhaltsverzeichnis

Vorwort	2
Schlafqualität, Tagesschläfrigkeit und Erschöpfungsneigung bei Patienten mit Primärem Hyperaldosteronismus	3
I. Inhaltsverzeichnis.....	3
II. Abkürzungsverzeichnis.....	5
III. Abbildungsverzeichnis.....	6
IV. Tabellenverzeichnis.....	7
V. Abstract.....	9
II.A Deutsche Fassung	9
II.B Englische Fassung	11
1. Einleitung	13
1.1 Primärer Hyperaldosteronismus	13
1.1.1 Ätiologie und Pathophysiologie	13
1.1.1.1 Überblick über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	13
1.1.1.2 Die Aldosteronsynthese und Aldosteronsekretion	14
1.1.1.3 Der Mineralokortikoid-Rezeptor	15
1.1.2 Klinik und Prävalenz	16
1.1.3 Diagnosestellung	17
1.1.3.1 Das Screening	18
1.1.3.2 Bestätigungstests	20
1.1.3.3 Subtypdifferenzierung	21
1.1.4 Therapiemöglichkeiten.....	22
1.1.5 Komorbiditäten des Primärem Hyperaldosteronismus.....	23
1.2 Schlaf und Schlafqualität	24
1.2.1 Grundlagen zum Schlaf	24
1.2.2 Schlafqualität	26
1.2.3 Schlafstörungen und Tagesschläfrigkeit	26
1.2.4 Schlafstörungen, insbesondere obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, Hypertonus und primärer Hyperaldosteronismus	27

1.2.5	Möglichkeiten zur Beurteilung der Schlafqualität.....	29
1.3	Ziele der Arbeit.....	30
2.	Methodik.....	31
2.1	Deutsches Conn-Register und Mephisto-Studie	31
2.2	Design und Patienten	31
2.2.1	Allgemeines	31
2.2.2	Epworth Schläfrigkeitsskala	33
2.2.3	Pittsburgh Schlafqualitätsindex	33
2.2.4	Gießener Beschwerdebogen	34
2.2.5	Gesamte Kohorte.....	34
2.2.6	Prospektive Kohorte neu diagnostizierter PHA-Patienten (Kohorte 1).....	35
2.2.7	Prospektive Kohorte bereits diagnostizierter PHA-Patienten unter Therapie (Kohorte 2):.....	35
2.3	Statistik	36
3.	Ergebnisse	38
3.1	Kohorte 1	38
3.1.1	Ergebnisse zu ESS und GBB-24 der Kohorte 1	39
3.1.2	Ergebnisse zum PSQI der Kohorte 1	46
3.2	Kohorte 2	50
3.2.1	Ergebnisse zur ESS.....	51
3.2.2	Erschöpfungsneigung des GBB-24	56
3.2.3	PSQI.....	61
3.2.4	Vergleich der Therapieregime ADX und MRA der Kohorte 2	67
3.2.4.1	ESS	67
3.2.4.2	GBB-24.....	69
3.2.4.3	PSQI.....	71
3.2.5	Geschlechtsspezifische Unterschiede.....	73
3.2.5.1	ESS und GBB-24.....	73
3.2.5.2	PSQI.....	77
3.2.6	Frauen prä- und postmenopausal	79
3.2.6.1	ESS	79
3.2.6.2	GBB-24.....	81
3.2.6.3	PSQI.....	82
4.	Diskussion	84

4.1	Primärer Hyperaldosteronismus und obstruktives Schlafapnoe-Syndrom und dessen Ausdrucksformen Tagesschläfrigkeit, Erschöpfungsneigung und Schlafqualität	84
4.2	Tagesschläfrigkeit und Primärer Hyperaldosteronismus	85
4.3	Erschöpfungsneigung und Primärer Hyperaldosteronismus	87
4.4	Schlafqualität und Primärer Hyperaldosteronismus	89
4.5	Komorbiditäten bei Primärem Hyperaldosteronismus und deren Assoziation mit Tagesschläfrigkeit bzw. Schlafstörungen	91
4.5.1	Angsterkrankung und Depression	91
4.5.2	Diabetes mellitus Typ 2.....	92
4.5.3	Chronische Niereninsuffizienz.....	93
4.6	Vergleich der spezifischen Therapien Adrenalektomie und Mineralokortikoidantagonist.....	93
4.7	Die nächtliche Blutdruckabsenkung – Dipper im Vergleich zu Non-Dipper	95
4.8	Geschlechtsspezifische Unterschiede	98
4.9	Limitierungen der Studie.....	101
5.	Zusammenfassung	104
6.	Literaturverzeichnis.....	106
7.	Eidesstattliche Versicherung.....	123
8.	Anteilerklärung an erfolgten Publikationen	125
9.	Lebenslauf.....	126
10.	Komplette Publikationsliste	128
11.	Danksagung	129

II. Abkürzungsverzeichnis

AASM Amerikanische Akademie für Schlafmedizin (American Academy of Sleep Medicine)

ACE Angiotensin-converting-enzyme

ACTH Adrenocorticotrophes Hormon

ADX Adrenalektomie

ANP Atriales Natriuretisches Peptid

APA Aldosteron-produzierendes Adenom

ARQ Aldosteron-Renin-Quotienten / Aldosteron-Renin-Ratio
 AT Angiotensin
 BD Blutdruck
 BMI Body Mass Index
 CPAP Continuous Positive Airway Pressure
 COPD Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
 CT Computertomographie
 DMT2 Diabetes mellitus Typ 2
 ED Erstdiagnose
 EDS Erhöhte Tagesschläfrigkeit
 ESS Epworth Schläfrigkeitsskala (englisch : Epworth Sleepiness Scale)
 GBB-24 Kurzform des Gießener Beschwerdebogens
 GFR Glomeruläre Filtrationsrate
 HTN Hypertonus
 MSLT Multipler Schlaflatenz-Test (Multiple Sleep Latency Test)
 MR Mineralokortikoidrezeptor
 MRA Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
 PHA Primärer Hyperaldosteronismus
 NNR Nebennierenrinde
 OSA Obstruktive Schlafapnoe Syndrom
 PSQI Pittsburgh Schlafqualitätsindex (englisch: Pittsburgh Sleep Quality Index)
 RAAS Renin-Angiotensin-(Aldosteron-)System
 REM Rapid Eye Movement
 UAW Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen
 ZNS Zentrales Nervensystem
 11 β HSD2 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2

III. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Vorgehen bei Verdacht auf Primärem Hyperaldosteronismus 18

Abbildung 2: Überblick über die Verteilung der Patientenzahlen auf die Kohorten 1 und 2.....	38
Abbildung 3: ESS und Erschöpfungsneigung des GBB-24 vor und nach Therapiebeginn, Kohorte 1	46
Abbildung 4: ESS-Gesamtwerte im Verlauf	56
Abbildung 5: Erschöpfungsneigung GBB-24 im Langzeitverlauf.....	61
Abbildung 6: PSQI-Werte im Verlauf	66
Abbildung 7: Graphische Verteilung der Therapieregime bei Männern und Frauen (Subgruppe ESS).....	75
Abbildung 8: Geschlechtsspezifische Unterschiede bei den Fragebögen.....	79

IV. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einfluss von Medikamenten auf Plasma-Aldosteron, Plasma-Renin und ARQ	19
Tabelle 2: Schlafstadien nach Kriterien der AASM von 2012	25
Tabelle 3: Klinische und biochemische Parameter der Kohorte 1, ESS	41
Tabelle 4: Klinische und biochemische Parameter der Kohorte 1, Erschöpfungsneigung des GBB-24	42
Tabelle 5: Geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich Tagesschläfrigkeit (ESS) in Kohorte 1	43
Tabelle 6: Geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich Erschöpfungsneigung des GBB-24 in Kohorte 1	44
Tabelle 7: Klinische und biochemische Parameter sowie PSQI von Patientin P1 aus Kohorte 1	47

Tabelle 8: Klinische und biochemische Parameter sowie PSQI von Patient P2 aus Kohorte 1	48
Tabelle 9: Klinische und biochemische Parameter der Kohorte 1 (Gesamtüberblick und Geschlechtsverteilung), PSQI	49
Tabelle 10: Einfluss auf den PSQI in Kohorte 1 (Regressionsanalyse).....	50
Tabelle 11: Klinische und biochemische Parameter der Kohorte 2, ESS	53
Tabelle 12: Einfluss auf die ESS in Kohorte 2 (Regressionsanalyse)	54
Tabelle 13: Klinische und biochemische Parameter für Subgruppe der ESS im Langzeitverlauf.....	55
Tabelle 14: Klinische und biochemische Parameter der Kohorte 2, Erschöpfungsneigung des GBB-24	58
Tabelle 15: Klinische und biochemische Parameter für Subgruppe des GBB-24 im Langzeitverlauf.....	59
Tabelle 16: Einfluss auf die Erschöpfungsneigung des GBB-24 in Kohorte 2 (Regressionsanalyse).....	60
Tabelle 17: Klinische und biochemische Parameter der Kohorte 2, PSQI.....	63
Tabelle 18: Einfluss auf den PSQI in Kohorte 2 (Regressionsanalyse).....	64
Tabelle 19: Klinische und biochemische Parameter für Subgruppe des PSQI im Langzeitverlauf.....	65
Tabelle 20: Klinische und biochemische Parameter ADX versus MRA, ESS der Kohorte 2.....	68
Tabelle 21: Klinische und biochemische Parameter ADX versus MRA, Erschöpfungsneigung des GBB-24 der Kohorte 2	70
Tabelle 22: Klinische und biochemische Parameter ADX versus MRA, PSQI der Kohorte 2	72

Tabelle 23: Geschlechtsspezifische Unterschiede für die ESS, Kohorte 2.....	73
Tabelle 24: Häufigkeiten der Therapieregime bei Männern versus Frauen (Subgruppe ESS)	75
Tabelle 25: Geschlechtsspezifische Unterschiede für die Erschöpfungsneigung des GBB-24, Kohorte 2.....	75
Tabelle 26: Häufigkeiten der Therapieregime bei Männern versus Frauen (Subgruppe GBB-24).....	77
Tabelle 27: Geschlechtsspezifische Unterschiede für den PSQI, Kohorte 2	77
Tabelle 28: Frauen im Altersvergleich, ESS	80
Tabelle 29: Frauen im Altersvergleich, Erschöpfungsneigung GBB-24.....	81
Tabelle 30: Frauen im Altersvergleich, PSQI	83

V. Abstract

II.A Deutsche Fassung

Einleitung

Der primäre Hyperaldosteronismus (PHA) ist eine häufige Ursache einer sekundären Hypertonie und mit vermehrten Komorbiditäten kardiovaskulär sowie der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) vergesellschaftet. Viele Studien zeigten bereits einen Zusammenhang zwischen OSA und Hypertonie. Die vorliegende Arbeit untersuchte die Schlafqualität, Erschöpfungsneigung und eine vermehrte Tagesschläfrigkeit als möglicher Ausdruck eines schlechten Schlafes mittels Fragebögen bei Patienten mit PHA.

Methodik

Zwischen 2008 und 2011 wurden in dieser multizentrischen, prospektiven Studie bei 313 Patienten Komorbiditäten, Ergebnisse von Fragebögen (Epworth Schläfrigkeitsskala, Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) sowie Erschöpfungsneigung

der Kurzform des Gießener Beschwerdebogens), klinische sowie paraklinische Parameter regelmäßig erfasst. Patienten wurden eingeteilt in unbehandelte Patienten (Kohorte 1, n=15) und Patienten unter laufender PHA-Therapie (Kohorte 2, n=96) und jeweils nachverfolgt. Die Gruppen wurden nach Fragebögen aufgeschlüsselt, somit variierte die Anzahl der Teilgruppen.

Ergebnisse

Die untersuchten Patienten mit PHA hatten häufig eine schlechte Schlafqualität und neigten zu vermehrter Tagesschläfrigkeit mit einer Prävalenz beider Kohorten von 18,1%. Unter der PHA-spezifischen Therapie verschlechterten sich diese im Verlauf nicht. Die Adrenalektomie (ADX) oder der Beginn eines Mineralokortikoidantagonisten (MRA) führte zur Verbesserung der Erschöpfungsneigung in Kohorte 1. Patienten mit ADX oder MRA-Therapie beantworteten die Fragebögen im Durchschnitt nicht signifikant verschieden.

Blutdruckwerte, Anzahl der Antihypertensiva wie auch der Aldosteron-Renin-Quotient nahmen nach Therapieeinleitung ab, im Langzeitverlauf unter Therapie waren die durchschnittlichen Blutdruckwerte weiterhin im gut kontrollierten Bereich.

Im PSQI hatten Frauen einen höheren Wert und somit schlechteren Schlaf als Männer. Bei der Tagesschläfrigkeit wie auch der Erschöpfungsneigung konnten keine Geschlechtsunterschiede festgestellt werden.

Diskussion

Wir fanden eine vermehrt auftretende Tagesschläfrigkeit, erniedrigte Schlafqualität und hohe Erschöpfungsneigung bei PHA-Patienten. Diese sind auch wichtige Ausdrucksformen der OSA.

Sowohl die Tagesschläfrigkeit als auch Schlafqualität gemessen durch den PSQI blieben mit steigender Behandlungsdauer trotz älter werdender Kohorte stabil, auch die Blutdruckwerte blieben gut kontrolliert. Dies spricht für eine adäquate Behandlung des PHA. Die Erschöpfungsneigung besserte sich unter der Therapie des PHA in Kohorte 1 wie auch im Verlauf in Kohorte 2. Eine adäquate PHA-Therapie sollte sich daher auch positiv auf eine begleitende OSA und deren Symptome auswirken.

Wie bereits in einer retrospektiven Analyse konnten wir ein vermehrtes Auftreten der OSA bei PHA-Patienten nachweisen. Aber auch Angsterkrankung, Depression und Diabetes mellitus waren vermehrt diagnostiziert worden.

Frauen hatten im Vergleich zu Männern höhere PSQI-Werte, welche auf eine schlechtere Schlafqualität der weiblichen Studienteilnehmer hindeuten. Die Studienlage ist hinsichtlich geschlechtsbezogener Unterschiede der Schlafqualität und Lebensqualität nicht einheitlich. Unterschiede sind möglicherweise anatomisch oder durch verschiedene Erinnerung an schlechte Nächte zwischen den Geschlechtern begründet.

II.B Englische Fassung

Objective

Primary Aldosteronism (PA) is a common cause of secondary hypertension and associated with cardiovascular comorbidities and sleep apnea (SA). Many studies showed a connection between SA and hypertension. This study assessed sleep quality, exhaustion tendency and increased daytime sleepiness in PA patients via questionnaires considering them as characteristic expressions of SA.

Methods

In this prospective, multicenter study between 2008 and 2011 we analysed comorbidities, questionnaire scores (Epworth Sleepiness, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), exhaustion tendency of Giessen Complaint List), clinical and biochemical parameters in 313 patients. We differed between untreated patients (cohort 1, n=15) and patients with ongoing PA therapy (cohort 2, n=96). Subgroup numbers of analysed questionnaire scores vary due to irregular answering.

Results

PA patients often presented with poor sleep quality and an increased daytime sleepiness of 18.1% in both cohorts. With specific PA therapy they remained steady over time. Adrenalectomy (ADX) and initiation of mineralocorticoid antagonist (MRA) therapy improved exhaustion tendency in cohort 1. There was no significant difference between questionnaire scores of therapy groups ADX and MRA.

Blood pressure, number of antihypertensives and aldosterone to renin ratio decreased after therapy initiation. Blood pressure remained well controlled over time (cohort 2).

Women had higher PSQI scores meaning poorer sleep quality than men, there were no statistically significant gender differences in daytime sleepiness and exhaustion tendency.

Discussion

We found that PA patients often had increased daytime sleepiness, poor sleep quality and increased exhaustion tendency, all of them possible expressions of SA.

Daytime sleepiness and sleep quality measured by PSQI as well as blood pressure levels remained stable over time although the cohorts got older. This indicates appropriate therapy of PA. Patients with PA therapy initiation and with ongoing PA therapy had an improved exhaustion tendency. Therefore, appropriate PA therapy probably has a positive effect on SA and its symptoms.

According to this retrospective analysis of the Conn register we found a high presence of SA in PA patients. Anxiety, depression and diabetes mellitus showed also a high prevalence.

Women had higher PSQI scores than men, indicating poorer sleep quality in females. Current studies are inconsistent with gender differences in sleep quality and quality of life and might be caused by anatomic variety or different recollection of bad nights between sexes.

1. Einleitung

1.1 Primärer Hyperaldosteronismus

1.1.1 Ätiologie und Pathophysiologie

Der primäre Hyperaldosteronismus (PHA) ist eine Ursache des sekundären Hypertonus und gekennzeichnet durch die vermehrte Sekretion von Aldosteron aus der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde [1]. Aldosteron als Mineralokortikoid ist Teil des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und somit wichtig für den Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt und die Blutdruckregulation des Körpers und wurde 1952 von Sylvia Simpson und Kollegen entdeckt [2].

1.1.1.1 Überblick über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Renin wird in juxtaglomerulären Zellen der afferenten Arteriole des Glomerulums in der Niere synthetisiert. Vermehrte Aktivierung des Sympathikus, Barorezeptor-vermittelte Minderdurchblutung der Nieren und ein Abfall der Chloridkonzentration im distalen Tubulus führen zu einer Freisetzung von Renin. Renin wiederum spaltet von Angiotensinogen am N-terminalen Ende Angiotensin I ab. Membrangebundenes Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE) wandelt letzteres wiederum zu Angiotensin II um, welches schließlich als starker Vasokonstriktor wirkt und die Aldosteronfreisetzung bewirkt. Aldosteron führt zur Wiederaufnahme von Natrium und somit auch Wasser in der Niere, im Gegenzug wird Kalium ausgeschieden [3].

Die Wirkung von Angiotensin (AT)-II wird über mindestens vier verschiedene Rezeptoren vermittelt.

Nach Atlas et al. bewirkt eine Bindung von AT-II am AT1-Rezeptor Veränderungen 1.) des kardiovaskulären Systems: Vasokonstriktion, Steigerung des Blutdruckes und der Kontraktilität des Herzens und führt zu vermehrter vaskulärer und kardialer Hypertrophie; 2.) der Niere, im Sinne einer Aktivierung der Natriumreabsorption im Tubulus und einer Hemmung der Reninfreisetzung durch negatives Feedback an den juxtaglomerulären Zellen; 3.) der Nebenniere mittels einer vermehrten Aldosteronsynthese und 4.) eine Aktivierung des Sympathikus [4].

Der AT1-Rezeptor vermittelt Effekte bezüglich Zellwachstum und Proliferation bei inflammatorischen Antworten und oxidativem Stress. Des Weiteren stimuliert AT-II über

den AT1-Rezeptor die Aldosteronproduktion in der Zona glomerulosa (äußerste Schicht der Nebennierenrinde). Es steigert die Natrium- und Wasserreabsorption im distalen Tubulus und Sammelrohr wie auch im Kolon und den Speichel- bzw. Schweißdrüsen und führt somit zur Kalium- und Hydrogenionausscheidung [4].

AT-II und die Kaliumkonzentration im Blut regulieren hauptsächlich Aldosteron, aber auch das Adrenocorticotrophe Hormon (ACTH), Norepinephrin, Endothelin und Serotonin stimulieren die AT-II-Synthese, wohingegen Atriales Natriuretisches Peptid (ANP) und Stickstoffmonoxid diese inhibieren [4].

1.1.1.2 Die Aldosteronsynthese und Aldosteronsekretion

Aldosteron wird in den Zellen der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde aus Cholesterol de-novo synthetisiert oder LDL-vermittelt in die Zelle aufgenommen [5]. Der erste Schritt der de-novo-Synthese ist die Spaltung des Cholesterols zu Pregnenolon mittels CYP11A1 während der Translokation von der äußeren zu der inneren Mitochondrienmembran. Pregnenolon diffundiert zum endoplasmatischen Retikulum und wird durch das Enzym HSD3B2 (3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2) zu Progesteron umgewandelt, welches wiederum durch CYP21 zu Deoxycorticosteron hydroxyliert wird. Die letzten Schritte finden erneut im Mitochondrium statt [5]. Deoxycorticosteron wird noch zweimalig hydroxyliert (zu Corticosteron und 18-Hydroxycorticosteron) und anschließend zu Aldosteron oxidiert. Diese drei Schritte sind jeweils durch CYP11B2 katalysiert. Die Sekretion folgt unmittelbar auf die Synthese [5]. Der regulierende Schritt ist gleich zu Beginn der Aldosteronsynthese die Umwandlung von Cholesterol zu Pregnenolon, welche bei vermehrter Expression und Phosphorylierung von StAR („steroidogenic acute regulatory protein“) erfolgt [5]. Daneben beeinflusst auch die Expression von CYP11B2, der Aldosteronsynthase, die weitere Aldosteronsynthese [6]. CYP11B2 wird überwiegend in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde exprimiert [7], wurde aber auch im Fetus, dem kardiovaskulären System und im ZNS nachgewiesen [6]. Angiotensin II und Kalium haben via multiplen zellulären Signalwegen (z.B. Phospholipase C-vermittelte Phosphoinositidhydrolyse, Inositol-1,4,5-Trisphosphat, zytosolische Calciumspiegel, Calcium/Calmodulin-abhängige Proteinkinase, Proteinkinase C und D u.v.m.) Einfluss auf die Transkription von CYP11B2 [5,8].

1.1.1.3 Der Mineralokortikoid-Rezeptor

Der Mineralokortikoidrezeptor (MR) ist Teil der Nuklearrezeptor-Superfamilie [9] und wirkt als Transkriptionsfaktor, der Aldosteron-abhängig zum Nukleus verlagert wird und über spezifische, hormonsensible Bindungselemente zur Aktivierung verschiedener Zielgene führt [6]. Aldosteron und Cortisol binden in vitro beide mit der gleichen Affinität an den humanen MR [10]. Da Cortisol im Plasma 100- bis 1000-fach stärker konzentriert ist, benötigen Aldosteron-Zielgewebe einen Mechanismus, der die Selektivität erhöht. Dies wird durch das Enzym 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (11 β HSD2) erreicht, welches das aktive Cortisol in inaktives Cortison umwandelt [6,11]. 11 β HSD2 ist ein hochaffines NAD-abhängiges Enzym, welches in Aldosteron-Zielgeweben exprimiert wird. Klinisch relevant scheint dieser Mechanismus beispielsweise bei der Lakritz-induzierten Hypertonie zu werden, bei der eine verminderte 11 β HSD2-Aktivität zu Hypertonie und Hypokaliämie mittels Cortisol-vermittelter Aktivierung des MR führt [10].

Der MR wird überwiegend in Epithelien exprimiert. Hierzu zählen klassischer Weise der renale Cortex mit distalem Tubulus und Sammelrohren, das Rektum und das Colon sigmoideum, das respiratorische Epithel der Lunge, Speicheldrüsen sowie Schweißdrüsen [6,10]. Im Review von Martinerie et al. werden als neu-entdeckte Expressionsorte die Augen, die Plazenta, Uterus und Hoden sowie Keratinozyten genannt [6]. Auch in nicht-epithelialen Geweben wurde der MR nachgewiesen, vorrangig im Herzen, in großen Gefäßen, im Fettgewebe wie auch im Hippocampus und Hypothalamus [6]. In diesen zuletzt genannten Geweben wird aber keine 11 β -HSD2 exprimiert, so dass in diesen Geweben der MR vorrangig durch Cortisol besetzt zu sein scheint.

Aufgaben und Ziele in klassischen MR-Zielgeweben:

In den klassischen, epithelialen MR-Zielgeweben reguliert Aldosteron über den MR den Transport von Natrium, Kalium und Wasser: In der Niere erfolgt die Natriumreabsorption über die apikale, also luminale Membran in die Zelle durch den sogenannten epithelialen Natriumkanal (ENaC) und auf der basolateralen Seite wird Natrium aktiv über Na⁺/K⁺-ATPase ins Interstitium abgegeben. Hierbei wird Kalium in die Zelle aufgenommen. Wasser folgt dem Natriumeinstrom passiv [12].

Daneben bewirkt Aldosteron beispielsweise eine Aktivierung des luminalen Na⁺/H⁺-Austauscher (NHE3) im Colonepithel und im distalen Tubulus der Niere aktiviert es den luminalen Thiazid-sensitiven Na⁺/Cl⁻-Cotransporter. Bei beiden Mechanismen wird vermutet, dass Natrium als Folge von Flüssigkeitsmangel aufgenommen wird [12].

Aufgaben und Zielgene in nicht-klassischen MR-Geweben:

Wie bereits oben beschrieben konnte der MR auch in nicht-epithelialen Geweben nachgewiesen werden. Hierzu zählen besonders das ZNS und das kardiovaskuläre System, am Menschen wurden spezifische MR insbesondere in Kardiomyozyten, im Endokard, in glatter Muskulatur und im Epithel von Gefäßen nachgewiesen [12]. Aldosteron führte in Tiermodellen am Herzen zu vermehrter Inflammation, vermehrter Kollagensynthese sowie im Verlauf zu vaskulärem und kardialem Remodeling und Fibrose [9]. Dieser Effekt zeigte sich unabhängig vom Blutdruck der Tiere [9]. Analog wurden beim Menschen eine Herzhypertrophie und eine abnorme vaskuläre Endothelfunktion beschrieben (auch hier durch vermehrte Kollagensynthese und somit verminderte Compliance der Gefäße) [12].

Der MR in vielen Regionen des ZNS wird physiologisch primär durch Glukokortikoide (beim Menschen Kortisol) aktiviert [6]. Aldosteron-selektive MR konnten jedoch im limbischen System (v.a. im Hippocampus und Hypothalamus) nachgewiesen werden und scheinen dort eine Schlüsselrolle bei der Regulation des Blutdrucks, des Sympathikotonus und der Regulierung von Durst und Salzappetit, sowie dem Lernen und Gedächtnis zu spielen, wobei hier die Differenzierung zwischen Effekten durch Mineralokortikoide und Glukokortikoiden schwer fällt [6,12].

1.1.2 Klinik und Prävalenz

Im Jahr 1955 beschrieb Dr. Jerome W. Conn erstmalig den PHA bei einer 34-jährigen Patientin als vermehrte Sekretion von Aldosteron aus einem Tumor der Nebennierenrinde (NNR). Die Patientin präsentierte sich mit Hypertonus seit mehreren Jahren, Hypokaliämie und Alkalose [1]. Diese Trias wurde lange Zeit zum Screening verwendet. In den 1980er Jahren gelang die Bestimmung von Renin und Aldosteron [13], so entwickelte sich Mitte der 1990er Jahre der Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) als mögliches neues Screeningverfahren. Hierdurch wurden zunehmend Patienten mit

Normokaliämie als Betroffene eines PHA entdeckt. Heute weist die Mehrzahl der Patienten mit PHA einen normalen Kaliumspiegel (normokaliäm) auf [14,15]. Durch vermehrtes und verbessertes Screening stieg die geschätzte Prävalenz von Patienten mit PHA von <1% in den 1990er Jahren [16] auf 5 bis ca. 15% aller Hypertoniker in aktuelleren Studien [17,18]. Andere Studien weisen sogar auf eine PHA-Prävalenz von 20 bis 28% der Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie hin [19–21].

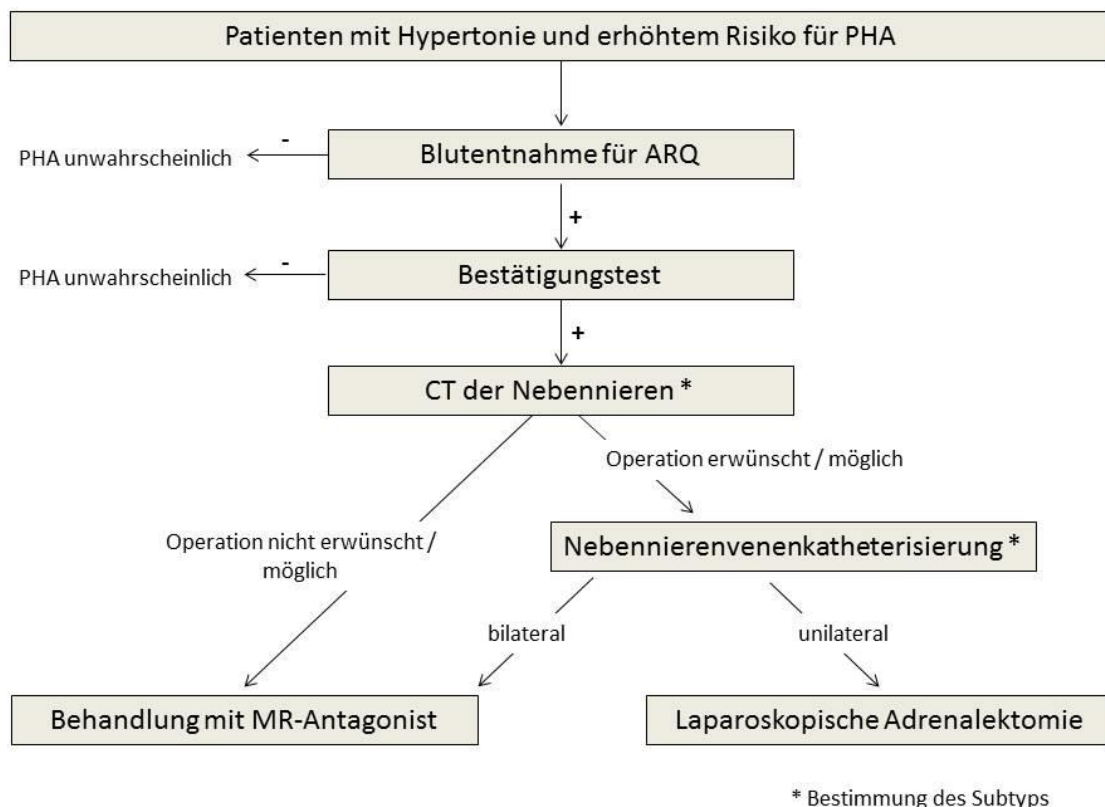
Die klinische Präsentation des PHA ist dabei vielgestaltig: Patienten können asymptomatisch sein, andere leiden an Folgen der Hypertonie, wie z.B. Kopfschmerzen, oder an Muskelschwäche, Polyurie, Polydipsie, Parästhesien, Fatigue oder Tetanie, welche als Folge der Hypokaliämie anzusehen sind [22,23].

Der PHA stellt eine Entitätengruppe dar, die definiert ist durch eine relativ unabhängige, hohe Sekretion vom Aldosteron, die nicht durch Natriumchlorid unterdrückt wird [24]. Der häufigste Subtyp ist die bilaterale Hyperplasie (ca. 60%). Für das von Conn initial beschriebene Aldosteron-produzierende Adenom (APA) wird in aktuelleren Studien zusammen mit der unilateralen Hyperplasie etwa eine Prävalenz von 35% angenommen. Wesentlich seltener ist das Aldosteron-produzierende Nebennierenrindenzinom (<1%) sowie die ebenso seltenen familiären Formen I-IV [25].

1.1.3 Diagnosestellung

Die Schritte der PHA-Diagnostik sind: 1.) Screening 2.) Bestätigungstest und 3.) Subtypdifferenzierung mit anschließend entsprechender Therapieeinleitung. Einen Überblick über dieses Vorgehen gibt **Abbildung 1**.

Abbildung 1: Vorgehen bei Verdacht auf Primärem Hyperaldosteronismus



adaptiert nach: [26], PHA: Primärer Hyperaldosteronismus, ARQ: Aldosteron-Renin-Quotient, CT: Computertomographie, MR: Mineralokortikoidrezeptor,

1.1.3.1 Das Screening

Das Screening sollte bei Hochrisikopatienten durchgeführt werden. Hierzu zählen laut Praxisleitlinie der endokrinologischen Gesellschaft [27]: Patienten mit Blutdruckwerten >150/100 mmHg, therapieresistentem Hypertonus (d.h. >140/90 mmHg unter drei Antihypertensiva, unter vier oder mehr antihypertensiven Medikamenten kontrollierte Hypertonie, Hypertonie und Hypokaliämie sowie Patienten mit Hypertonie und einem Inzidentalom der Nebenniere sowie bei bestehender Hypertonie und Schlafapnoe. Letztere haben eine Prävalenz des PHA von 34% [27]. Außerdem sollten auch Patienten mit positiver Familienanamnese für Hypertonie oder zerebrovaskuläre Ereignisse in jungen Jahren (<40 Jahre) bzw. Verwandte 1. Grades von Patienten mit PHA untersucht werden [27].

Das Screening findet mittels Aldosteron-Renin-Quotienten im Serum (ARQ, [13]) statt. Dieser berechnet sich als Plasma-Aldosteronkonzentration dividiert durch

Plasmareninaktivität oder direkte Reninkonzentration. Diese sollten mit validierten Assays bestimmt werden und entsprechende Grenzwerte je nach Labor und verwendetem Assay zur Beurteilung herangezogen werden [28]. Dabei ist wichtig dass insbesondere Renin ausreichend niedrig im Assay erfasst werden kann [20,26].

Eine Anpassung der Ernährung, insbesondere der Salzzufuhr ist nicht notwendig, aber ein erniedrigtes Kalium sollte mittels oraler Kaliumzufuhr vor der Testung laut Praxisleitlinie ausgeglichen werden [26]. Wenn der ARQ positiv ist (über dem Assay-spezifischen Cut-off Wert liegt), sollte ein Bestätigungstest angeschlossen werden um eine fehlende Aldosteronsuppression bzw. eine Aldosteronüberproduktion zu zeigen (siehe unten).

Der ARQ kann durch mehrere Faktoren, insbesondere Medikamente beeinflusst werden ([29,30], siehe auch **Tabelle 1**), weshalb idealerweise vor Testung die Einnahme von bestimmten Antihypertensiva vermieden werden sollte. Falls eine antihypertensive Medikation dennoch notwendig ist, sollten Kalziumkanalblocker oder bzw. und Doxazosin verwendet werden. MR-Antagonisten wie Spironolacton und Eplerenon sollten mindestens 4 Wochen vor dem Screening und weiteren Tests pausiert werden um ein falsch negatives Ergebnis zu minimieren.

Tabelle 1: Einfluss von Medikamenten auf Plasma-Aldosteron, Plasma-Renin und ARQ

Medikament	Aldosteron	Renin	ARQ
ACE-Inhibitor	↓ / ↔ / ↑	↑↑	↓ / ↔
α1-Adrenorezeptor	↔	↔	↔
α2-Adrenorezeptor	↓ / ↔	↓↓	↑
Amilorid	↑	↑↑	↓
Angiotensin II Typ1-Rezeptorblocker	↓ / ↔ / ↑	↑↑	↓ / ↔
Betablocker	↓ / ↔	↓↓	↑
Calciumkanalblocker - Dihydropyridin	↑ / ↓ / ↔	↑ / ↔	↓ / ↔
Calciumkanalblocker - Phenylalkylamin	↓ / ↔	↓ / ↔	↔
MR-Blocker	↑	↑↑	↓
Nitrate	nicht untersucht	nicht untersucht	nicht untersucht
NSAID	↓ / ↑ / ↔	↓ / ↑ / ↔	↓ / ↑ / ↔

Östrogenhaltige Medikamente	↑	↓ / ↑	nicht untersucht
Progestine	↑	↑	nicht untersucht
Renininhibitor	↓ / ↑ / ↔	↓ / ↑	↓ / ↑ / ↔
Schleifendiuretikum, Thiazid	↑ / ↔	↑ ↑	↓ / ↔
Urapidil	↑ / ↔	↑ / ↔	↔
Vasopressinantagonist	↑	↑	nicht untersucht

adaptiert nach: [31].

1.1.3.2 Bestätigungstests

Bisher gibt es keinen etablierten Goldstandard als Bestätigungstest. Stattdessen existieren vier nahezu gleichwertige Verfahren, die je nach Patienten, Expertise und Budget eingesetzt werden können:

Fludrocortison-Suppressionstest

Der Test sollte mindestens zwei Stunden nach dem Aufstehen des Patienten begonnen und unter stationärer Überwachung durchgeführt werden. Zudem ist eine kochsalzreiche Ernährung für vier Tage (d.h. drei Mal täglich 30 mmol Natrium zu den Mahlzeiten) sowie eine 6-stündliche Einnahme von 0,1 mg Fludrocortisonacetat mit engmaschigen Kaliumkontrollen einzuhalten. Zu Beginn des Tests wird in sitzender Position der Aldosteronspiegel als Ausgangswert bestimmt. Bleibt bei normalen Kaliumwerten und supprimiertem Renin ein Aldosteronabfall an Tag 4 um zehn Uhr morgens in sitzender Position unter 6 ng/dl aus, ist der PHA bestätigt. Zudem sollte Plasmacortisol um acht und zehn Uhr gemessen werden um einen Anstieg des ACTHs auszuschließen [32,33].

Kochsalzinfusionstest

Der Patient sollte zwei Stunden vor dem Test bereits aufgestanden sein. Anschließend werden ihm zwei Liter 0,9%-NaCl-Lösung intravenös über vier Stunden in liegender Position verabreicht. Alternativ kann der Test auch in sitzender Position durchgeführt werden [34]. Der Test sollte am Morgen stattfinden, da Cortisol als Testvalidierung

verwendet wird und im Laufe des Tages abfällt. Ein Abfall des Aldosterons nach vier Stunden auf <5 ng/dl im Serum schliesst einen PHA aus [33].

Oraler Kochsalzbelastungstest

Der Patient nimmt über drei Tage eine kochsalzreiche Ernährung zu sich, d.h. mind. 200 mmol Na^+ täglich, dies entspricht ca. 6g. Am dritten Tag erfolgt ein 24-Stunden-Sammelurin um hierin die Natrium-Exkretion und Aldosteronausscheidung zu bestimmen. Positiv ist der Test ab einem Aldosteron-Wert >12 $\mu\text{g}/\text{d}$. Gleichzeitig sollte eine Natrium-Ausscheidung von mind. 200 mmol/d im Urin als Nachweis der ausreichenden Zufuhr nachgewiesen werde. Wichtig sind begleitende Serum-Kaliumkontrollen und ggf. deren Supplementierung [32,33].

Captopriltest

Der Patient verbringt eine Stunde in sitzender Position und nimmt dann 25 – 50 mg Captopril per os ein. Nach zwei Stunden werden PRA oder Reninkonzentration und Aldosteron im Serum gemessen. Eine Bestätigung des PHA liegt vor, wenn der ARQ >30 – 50 (bei PAC in ng/dl und PRA in ng/ml/h gemessen) oder ARQ >12 (bei PAC in ng/dl und DRC in pg/ml gemessen) [35], oder wenn der Aldosteronwert nach Captoprileinnahme über 8,5 – 15 ng/dl gemessen wird [32,33].

1.1.3.3 Subtypdifferenzierung

Bei bewiesenem PHA sollte eine Bildgebung der Nebennieren mittels CT oder MRT erfolgen. Sollte sich bildmorphologisch eine einseitig vergrößerte Nebennierenrinde zeigen und eine Operation möglich und vom Patienten erwünscht sein, besteht eine Indikation zur Nebennierenvenenkatheterisierung um die Lateralisierung der Aldosteronsekretion zu verifizieren sowie ein hormoninaktives Inzidentalom auszuschließen [24,26]. Ausgenommen hiervon sind Patienten mit eindeutiger einseitiger Raumforderung unter 35 Jahren, diese Patienten sollten direkt operiert werden [27]. Nebennierenvenenkatherisierungen sollten in einem entsprechenden Zentrum standardisiert durchgeführt werden, da in diesen der Untersuchungserfolg im Sinne der eigentlichen Nebennierenvenenkatheterisierung höher und die Komplikationsrate geringer ist [36,37].

1.1.4 Therapiemöglichkeiten

Goldstandard zur Behandlung eines unilaterales PHA (APA oder einseitige Hyperplasie) ist die laparoskopische Adrenalektomie der betroffenen Seite, da hiernach bei den genannten Subtypen eine Heilung oder mindestens Verbesserung der Beschwerden bei vielen Patienten erreicht werden kann [17,38–40]. Sollte die Operation vom Patienten nicht erwünscht sein oder der Patient nicht operabel bzw. narkosefähig sein, ist die medikamentöse Therapie die Alternative der Wahl bei einseitiger Mehrsekretion.

Alle Patienten mit Nachweis eines PHA und einer beidseitigen Mehrsekretion sollten eine spezifische medikamentöse Behandlung erhalten. Seit vielen Jahren hat sich Spironolacton als MR-Antagonist zur Blutdrucksenkung bewährt [41,42]. Spironolacton ist für den MR nicht selektiv und wirkt auch antagonistisch am Androgenrezeptor und agonistisch am Progesteronrezeptor [43]. Männer leiden daher häufiger Dosis-abhängig unter unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen (UAW) wie einem Spannungsgefühl bzw. Schmerzen der Brust, einer Gynäkomastie [44] oder einer verringerten Libido [45]. Aber auch Frauen beschreiben ein Brustspannen [45], daneben ist ein unregelmäßiger Menstruationszyklus eine häufige Nebenwirkung [46]. Alternativ kann daher das für den MR hochselektive Eplerenon gegeben werden [17,47], das in Deutschland für diese Indikation jedoch nicht zugelassen ist. In einer Studie von Parthasarathy et al. [48] senkte Spironolacton jedoch den Blutdruck besser als Eplerenon, wohingegen letzteres weniger Gynäkomastie und Brustspannen verursachte, allerdings bis zu viermal täglich eingenommen werden muss und deutlich teurer ist [49]. Auch im Vergleich zu Placebo waren das Auftreten von Gynäkomastie und Impotenz bei Männern bzw. das Brustspannen bei Frauen unter Eplerenon nicht signifikant verschieden [50].

Bereits die großen RALES- und EPHEBUS-Studien zum Einsatz von Spironolacton bzw. Eplerenon bei Herzinsuffizienz [44,50] zeigten für beide Medikamente eine vermehrte Anzahl an Hyperkaliämien und einen Anstieg von Kreatinin im Serum.

Bei Unverträglichkeit, Kontraindikation oder nicht ausreichender Wirkung für Spironolacton bzw. Eplerenon können Amilorid oder Triamteren verabreicht werden [17,51].

Ziel ist es durch Adrenalektomie oder MR-Antagonisten Spätfolgen zu vermeiden bzw. zu verringern und die Lebensqualität zu verbessern. Als Surrogat Parameter einer erfolgreichen Therapie können Blutdruck- und Kaliumwerte im Normbereich, eine

Reduktion oder Beendigung einer antihypertensiven Therapie, sowie ein normaler ARQ genutzt werden [52,53].

1.1.5 Komorbiditäten des Primärem Hyperaldosteronismus

Patienten mit PHA haben ein erhöhtes Risiko relevante Komorbiditäten und somit erhöhte Mortalität zu entwickeln. Ein gehäuftes Auftreten vaskulärer, insbesondere zerebrovaskulärer, und kardialer Erkrankungen ist in der Literatur beschrieben. Milliez et al. [54] fanden ein vermehrtes Auftreten von Schlaganfällen, Myokardinfarkten und Vorhofflimmern bei Patienten mit PHA im Vergleich zur essentiellen Hypertonie, welches unabhängig vom Blutdruck war. Des Weiteren konnten wir in unserer Arbeitsgruppe nachweisen, dass Patienten mit PHA vermehrt zum metabolischen Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2 neigen [55]. Allein das Vorliegen eines Diabetes mellitus erhöht das kardiovaskuläre Risiko ca. 2-fach [56].

Der PHA ist weiterhin mit einer erhöhten Inzidenz von Proteinurie und Niereninsuffizienz assoziiert [57,58]. Studien zeigten, dass Aldosteron und eine gesteigerte Salzzufuhr zu einer Entzündungsreaktion der Niere, zu Fibrose, Podozytenschädigung und Proliferation des Mesangiums führen [59].

Die Arbeitsgruppe um Fallo untersuchte Zusammenhänge zwischen Psyche und PHA und konnte ein vermehrtes Auftreten von Angsterkrankungen bei Patienten mit PHA im Vergleich zu Patienten mit essentieller Hypertonie nachweisen, sodass eine regulatorische Funktion von Aldosteron bei mit Stress oder Angst verbundenen Situationen vermutet wird [60].

Wichtige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen sind eine depressive Stimmung und Erschöpfung [61–63]. Bei Patienten mit Depression [64] und obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom (OSA, [65]) fand sich eine erhöhte Aldosteronproduktion. Auch die Daten des Deutschen Conn-Registers zeigten bereits eine erhöhte Prävalenz von 6,7 % der OSA bei PHA [66].

1.2 Schlaf und Schlafqualität

1.2.1 Grundlagen zum Schlaf

Schlaf ist ein Prozess und Verhaltenszustand, der den gesamten Körper betrifft. Eine Person kann entweder wach oder schlafend sein. Der physiologische Nutzen des Schlafes ist heutzutage immer noch nicht abschließend geklärt. Bisherige Hypothesen sind, dass verstärkte neuronale Aktivität im Wachzustand den Druck zu schlafen erhöht, Schlaf die Immunabwehr verbessert, Energiereserven wiederaufbaut oder Teil der neuronalen Plastizität beim Lernen und Gedächtnis ist [29]. Schlaf ist gekennzeichnet durch Immobilität, eine typische Schlafhaltung und verminderte Sinneswahrnehmungen und durchläuft verschiedene Stadien. Hierbei wechseln sich REM- (rapid eye movement) und Non-REM-Schlaf in mehreren Zyklen ab. Während des Non-REM-Schlafes fallen Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz und Körperkerntemperatur ab. Im REM-Schlaf vermindert sich der Tonus der peripheren Muskeln sehr, die Atemmuskulatur bleibt jedoch aktiv [29]. Erwachsene schlafen nachts durchschnittlich sieben bis acht Stunden. Die verschiedenen Schlafstadien sind in **Tabelle 2** aufgeführt [67]. Ein Zyklus dauert ca. 90 Minuten.

Tabelle 2: Schlafstadien nach Kriterien der AASM von 2012

Stadium	Beschreibung	EEG	EOG	EMG
W	Wachzustand	Alpha- und Beta-Aktivität dominieren	Lidschläge, rasche Augenbewegungen, vereinzelt langsame, z.T. rollende Augenbewegungen am Übergang zu N1	Hoher Tonus, Bewegungsartefakte
N1	Übergang zwischen Wachen und Schlafen	Theta-Aktivität	Langsame, z.T. rollende Augenbewegungen	Abnahme des Muskeltonus (<W)
N2	Stabiler Schlaf	Theta-Aktivität, Schlafspindeln, K-Komplexe	Keine Augenbewegungen, EEG-Artefakte, vereinzelt noch langsame, z.T. rollende Augenbewegungen beim Übergang aus N1	Abnahme des Muskeltonus (<N1)
N3	Tiefschlaf, auch slow-wave Schlaf	Delta-Wellen <2Hz (slow waves): >20%	Keine Augenbewegungen, EEG-Artefakte	Abnahme des Muskeltonus (<N2)
R	REM-Schlaf: intensives Träumen, höchste Weckschwelle	Theta- (auch langsame Alpha-) Aktivität, Sägezahnwellen	Konjugierte, rasche Augenbewegungen REM	Niedrigster mittlerer Tonus (≤N3), z.T. phasische Aktivierung

W wach, R REM (rapid eye movements), N non-REM-Stadien 1-3; EEG Elektroenzephalogramm,

EOG Elektrokulogramm, EMG Elektromyogramm.

adaptiert nach: [68].

1.2.2 Schlafqualität

Schlafzeiten, Schlafdauer und die innere Struktur des Schlafes variieren interindividuell und auch intraindividuell abhängig vom Alter [67]. Mit zunehmendem Alter verändert sich die Schlafororganisation: Der Anteil wie auch die Qualität an langsam-welligem Schlaf und somit Tiefschlaf (Non-REM Stadien 3 und 4) nimmt kontinuierlich ab, die Arousal-Schwelle sinkt (66). Arousal meint hierbei ein nächtliches Aufwachen, ohne dass der Betroffene sich daran erinnern muss.

Die Schlafqualität ist schwer zu definieren, die subjektive Einschätzung und die Bewertung nach objektiven Kriterien können unterschiedliche Ergebnisse liefern. Nach Buysse et al. [69] umfasst Schlafqualität quantitative Aspekte, d. h. Schlafdauer und Schlaflatenz sowie die subjektive Betrachtung, d. h. wie tief und erholsam der Schlaf ist. Um ein Gleichgewicht der beiden Seiten möglichst gut abzubilden wurde von den Autoren der Pittsburgh Schlafqualitätsindex („Pittsburgh Sleep Quality Index“ – PSQI) entwickelt (siehe Abschnitt 2.3.2 der Methodik).

1.2.3 Schlafstörungen und Tagesschläfrigkeit

Schlafstörungen sind in der Bevölkerung weit verbreitet und werden unterschiedlich wahrgenommen (68). Eine Schlafstörung kann im Rahmen anderer Erkrankungen auftreten oder aber selbständig bestehen. Am weitesten verbreitet ist die primäre Schlaflosigkeit mit ca. 6 % [70]. Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung kann ebenso wie die chronische Niereninsuffizienz, eine Schilddrüsenüberfunktion oder auch die Menopause mit Schlafstörungen assoziiert sein [67]. Auch Alkohol, Koffein, diverse Medikamente wie Glukokortikoide, Opiate oder Theophyllin haben Einfluss auf den Schlaf [71,72] und vermehrte Tagesschläfrigkeit [73].

Tagesschläfrigkeit meint die erhöhte Einschlafneigung am Tage: dem Drang einzuschlafen kann der Patient in einer Situation, in der er sonst wach und aufmerksam wäre, ggf. nicht widerstehen [74]. Mögliche und weit verbreitete Messinstrumente sind der kurze Selbsteinschätzungsfragebogen Epworth Schläfrigkeitsskala („Epworth Sleepiness Scale“ – ESS, [75]) und der Multiple Schlaflatenz-Test („Multiple Sleep Latency Test“ – MSLT, [76]). Der ESS wird im Abschnitt 2.2.2 noch genauer vorgestellt und misst die erhöhte Tagesschläfrigkeit (EDS). Im MSLT schläft der Patient zunächst eine Nacht und erhält eine Polysomographie. Anschließend versucht der Patient alle 2 Stunden in 5 kurzen

Schlafphasen einzuschlafen. Die Zeit bis zum Einschlafen wird dabei jeweils gemessen [76].

Die Prävalenz der EDS ist je nach Region, Altersverteilung innerhalb der Kohorte und Testung unterschiedlich: In der Penn State Cohort Studie in den USA wurde mittels Telefoninterview und 2 Fragen eine Tagesschläfrigkeit bei 8,7 % der Teilnehmer eruiert [77]. Ohayon et al. fanden mithilfe von multiplen Fragen in 15 US-Staaten eine Prävalenz von 27,8% [78]. In einer Studie in Frankreich bei > 65-Jährigen lag die Prävalenz der EDS hingegen bei Männern bei 12% und bei Frauen bei 6 % [79], in Norwegen sogar bei 17,7 % [80]. Beide Arbeitsgruppen nutzten den ESS zur Bestimmung der Tagesschläfrigkeit.

Roth und Roehrs fassten die Ursachen einer erhöhten Tagesschläfrigkeit in Ihrem Review treffend zusammen: 1.) ZNS-Erkrankungen wie Narkolepsie und idiopathische Hypersomnie; 2.) qualitative bzw. quantitative Schlafdefizite wie bei OSA und insuffizientem Nachtschlaf; 3.) Abweichungen der inneren Uhr eines Patienten von der Umwelt, beispielsweise durch Jetlag oder Schichtarbeit; außerdem können noch 4.) Medikamente als therapeutischen Effekt oder als UAW Einfluss auf den Schlaf nehmen [81].

Eine erhöhte Tagesschläfrigkeit beeinflusst nicht nur die eigene Lebensqualität, sondern kann eine Gefahr, beispielsweise im Haushalt oder Straßenverkehr, darstellen und somit andere Personen gefährden [82–84].

1.2.4 Schlafstörungen, insbesondere obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, Hypertonus und primärer Hyperaldosteronismus

Schläfrigkeit kann nicht direkt gemessen werden, da es sich um eine subjektive Empfindung handelt [85], außerdem ist eine erhöhte Tagesschläfrigkeit (EDS) ein unspezifisches Symptom. Patienten mit EDS haben ein hohes Risiko für eine Obstruktive Schlafapnoe (OSA) aufgrund der Schlaffragmentierung und nächtlichen Hypoxämien [86,87]. Unbehandelte Schlafapnoe wiederum kann zu EDS, Insulinresistenz, Adipositas, und Hirninfarkt führen [88,89]. OSA ist eine häufige Schlafstörung bei der es zu transienten vollständigen Obstruktionen, sogenannten Apnoen, und Teilobstruktionen – den Hypopnoen – im Bereich des Pharynx kommt. Die OSA wird mittels Polysomnographie diagnostiziert und in verschiedene Schweregrade eingeteilt. Hierbei muss ein Apnoe-Hypopnoe-Index von mind. 5

vorliegen, damit ein OSA diagnostiziert werden kann [90]. Patienten mit OSA können asymptomatisch sein oder typische klinische Symptome präsentieren – wie bereits erwähnt die EDS, aber auch nächtliches Schnarchen, Atempausen, einen trockenen Mund sowie Nykturie [82,91]. Die Prävalenz der OSA steigt in den letzten Jahren, ist je nach Kohorte sehr variabel und wurde abhängig vom Geschlecht, Alter und Schweregrad in diversen Studien untersucht und im Review durch Young et al. zusammengefasst: Milde Formen mit einem $AHI \geq 5$ wurden bei 17 – 26 % der Männer und bei 9 – 28 % der Frauen diagnostiziert. Die moderate und schwere Form wurden mit einem $AHI \geq 15$ zusammengefasst und zeigten eine Prävalenz zwischen 9 – 14 % bei Männern und betraf 2 – 7 % der Frauen [92]. Darüber hinaus hatten Patienten mit höherem body mass index (BMI) auch häufiger eine OSA [82,93].

Viele Studien belegen einen Zusammenhang zwischen der OSA und einem Hypertonus, insbesondere einem therapieresistenten Hypertonus [82,94,95]. Interessanterweise sind erhöhte Aldosteronspiegel häufig bei Patienten mit Schlafstörungen [19,65,96]. Wie bereits oben erwähnt ist im Deutschen Conn-Register eine OSA-Prävalenz von 6,7 % bei Patienten mit PHA beschrieben worden, die geschätzte Prävalenz ist auch hier stark abhängig von der Kohorte und wurde beispielsweise in den 1990er Jahren für die Allgemeinbevölkerung untersucht und lag bei 2 – 4 % [91].

Mehrere Studien [20,97] lassen darauf schließen, dass die OSA ein Trigger der sympathischen Aktivität durch Hypoxie-induzierte Chemorezeptorstimulation ist und zur Aldosteronfreisetzung führt, welche wiederum die vermehrte Wasser- und Natriumretention bewirkt. Letztere resultieren in einem verstärkten Ödem des nasopharyngealen Gewebes, oxidativem Stress, endothelialer Dysfunktion und einem Blutdruckanstieg nach dem Arousal. Gewebsödeme in der Nasopharynx wiederum verstärken die Obstruktion und somit die OSA [20,97].

Um der Obstruktion entgegenzuwirken erhalten Patienten mit OSA eine CPAP-Maske (Continuous Positive Airway Pressure), welche die Atemwege offenhalten soll. Aber auch Lebensstilmodifikationen wie Gewichtsreduktion, das Vermeiden nächtlicher Sedativa und Verzicht auf Alkoholgenuss am Abend sind Therapiemöglichkeiten [98]. Alternativ zur CPAP-Therapie kann eine orale Schiene wie die Unterkiefer-Protrusionsschiene getragen werden [99], die Rückenlage sollte vermieden werden und schließlich kann auch ein operatives Vorgehen erfolgen [82].

Bei letzterem ist die Uvulopharyngoplastik die häufigste Methode [82]. Eine erfolgreiche medikamentöse Therapie der OSA gibt es bisher nicht, jedoch scheinen die MR-Antagonisten in der Behandlung der OSA erfolgreich zu sein [100,101].

Auch in der Arbeitsgruppe um Fiorentini [102] wird ein Zusammenhang zwischen schlechtem Schlaf (PSQI \geq 5, Pittsburgh Schlafqualitätsindex) und häufiger bestehendem Hypertonus (HTN) und Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) beschrieben. Insbesondere wurde dargestellt, dass je höher der systolische und diastolische Blutdruck umso höher war der PSQI-Wert, also je schlechter der Schlaf. Patienten mit normalem Schlaf-Wach-Rhythmus haben durch nächtliche Reduktion des Sympathikotonus, vor allem im Non-REM-Schlaf, einen Blutdruckabfall, den sogenannten Dip. Dieser nächtliche Blutdruckabfall um 10 bis 20% der zirkadianen Rhythmik gilt als physiologisch. Ein zu kurzer Schlaf und Schlafstörungen aktivieren den Sympathikus und reduzieren so den Dip.

Auch Patienten mit einer OSA haben bekannterweise einen abgeschwächten nächtlichen Dip [92], da bei OSA durch nächtliche Hypoxien und transiente Arousals der Schlaf fragmentiert und der Sympathikus aktiviert wird und hierdurch Tiefschlafphasen seltener erreicht werden [103,104].

1.2.5 Möglichkeiten zur Beurteilung der Schlafqualität

Schlechter Schlaf kann sich im Tagesverlauf anhand vermehrter Schläfrigkeit, Müdigkeit und Erschöpfung widerspiegeln [105], sodass wir zur Beurteilung des Schlafes bei Patienten in unserer Kohorte die folgenden Fragebögen wählten: den Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) zur Beurteilung der allgemeinen Schlafqualität, die Epworth Schläfrigkeitsskala (ESS) zur Evaluierung der Tagesschläfrigkeit und den Teil zur Erschöpfungsneigung des Gießener Beschwerdebogens (GEB-24), die sich in früheren Studien als zuverlässig herausgestellt haben. Diese Fragebögen werden im Methodikteil Abschnitt 2.2.1 bis 2.2.3 näher beschrieben. Als Goldstandard zur Beurteilung der Schlafqualität gilt im Allgemeinen eine Polysomnographie, diese ist jedoch zeit- und kostenintensiv [106]. Eine weitere objektive Messmöglichkeit ist die Aktigraphie (Aufzeichnung der Bewegungen eines Patienten), die sich in früheren Studien als zuverlässig herausgestellt hat, allerdings besteht die Gefahr eine nächtliche Ruhephase als Schlaf zu interpretieren [106].

1.3 Ziele der Arbeit

Bisher gibt es keine Daten zu Schlafqualität, Erschöpfung und vermehrter Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit erhöhten Aldosteronspiegeln wie beim PHA. Weiterhin ist nicht bekannt, ob ein Aufheben des Aldosteron-Überschusses durch eine MR-Blockade oder Adrenalektomie die Schlafqualität, Erschöpfungsneigung und erhöhte Tagesschläfrigkeit verbessern.

Die Ziele dieser Untersuchung sind:

- a) die Schlafqualität sowie Tagesschläfrigkeit und Erschöpfungsneigung als Folge einer schlechten Schlafqualität bei PHA-Patienten durch selbsteinschätzende Fragebögen zu untersuchen
- b) mögliche Veränderungen der Schlafqualität, Tagesschläfrigkeit und Erschöpfungsneigung nach Einleiten einer spezifischen PHA-Therapie zu erforschen
- c) eventuelle Unterschiede dieser drei Beschwerdebilder in Hinblick auf Therapiemöglichkeiten und Geschlecht aufzudecken.

2. Methodik

2.1 Deutsches Conn-Register und Mephisto-Studie

Das Deutsche Conn-Register (www.conn-register.de) ist eine multizentrische Registerstudie zur Untersuchung von Komorbiditäten und Langzeitfolgen von Patienten mit PHA [58,107,108]. Es wurde 2006 in München gegründet und initial zur Analyse retrospektiver Daten verwendet. Im Oktober 2008 wurde die prospektive Phase unter dem Studiennamen Mephisto (**M**ulticenter **e**valuation of **p**rimary **h**yperaldosteronism, **d**iagnostic testing, **s**ubdifferentiation, **t**herapy, **o**utcome and **g**enetics) eingeleitet. Seitdem werden alle aktiv behandelten Patienten der teilnehmenden Zentren nach Pseudonymisierung in einer gemeinsamen Datenbank prospektiv eingeschlossen [109]. Die Ethikkommissionen der Münchner Universität und allen anderen teilnehmenden Zentren stimmten dem Studienprotokoll zu. Die Datenschutzgesetze werden strikt eingehalten. Die Zuordnung zwischen pseudonymisierter Identifikationsnummer und sensiblen Patientendaten wie vollständiger Name und Adresse ist nur im jeweiligen Zentrum von den Studienmitgliedern (Studienarzt, -schwester oder Doktorand) möglich. Die Patienten bestätigen nach ausführlicher Information mit ihrer Unterschrift die Studienteilnahme. Die Datenextrahierung für diese vorliegende Arbeit fand 2011 statt.

2.2 Design und Patienten

2.2.1 Allgemeines

Klinische Daten zum Diagnosezeitpunkt wurden direkt in der Anamnese oder aus Patientenakten erhoben, insbesondere Laborwertergebnisse und Bestätigungstests, Zeitpunkt des Beginns einer Behandlung mit einem MR-Antagonist bzw. der operativen Versorgung, kardiovaskuläre Komorbiditäten, body mass index (BMI) und Daten zum Stoffwechsel. Die aktuelle Medikation sowie weitere Vorerkrankungen wurden dokumentiert. Im Falle mehrerer Vorstellungen wurden die Werte von Kalium, Plasmaninkonzentration sowie Aldosteron des ersten Besuchs für statistische Berechnungen verwendet. Die Blutentnahmen wurden im Allgemeinen nüchtern abgenommen, auch wenn dies nicht standardisiert im Studienprotokoll vorgeschrieben wurde. Alle sechs bis zwölf Monate wurden Verlaufskontrollen

durchgeführt, die eine klinische Untersuchung ebenso wie eine vollständige Laboruntersuchung (insbesondere Elektrolyte, Nierenretentionswerte, TSH, Aldosteron, Renin, Urinstix und Sammelurin), kardiovaskuläre Untersuchungen sowie selbsteinschätzende Fragebögen einschlossen (weitere Informationen siehe unten). Zu den kardiovaskulären Untersuchungen zählten die ambulante Blutdruckmessung mit dem „OMRON M4 plus“-Gerät, welche in allen Zentren standardisiert nach fünf bis zehn Minuten im Sitzen an beiden Armen drei Mal erfolgte. Für die vorliegende Auswertung wurde der Mittelwert der Messungen des linken Armes verwendet. Des Weiteren wurden ein 12-Kanal-EKG bei Visite, ein 24-Stunden-EKG sowie 24-Stunden-Blutdruck überwiegend in der Sprechstunde angelegt und ausgewertet. Die 24h-Messungen wurden als Gesamtwerte sowie Tages- und Nachtwerte aufgeteilt. Eine physiologische nächtliche Absenkung $> 10\%$ der Tageswerte wurde als Dip (und die Patienten wurden entsprechend als Dipper) benannt. Eine Einteilung in extreme Dipper ($> 20\%$) fand nicht statt. Patienten ohne Absenkung wurden als Non-Dipper bezeichnet. Teilnehmer mit inversem Blutdruckanstieg nachts wurden zu den Non-Dippern gezählt. Patienten, bei denen nur teilweise eine 24h-Messung eingegeben war – mindestens jedoch ein korrespondierender systolischer und diastolischer Wert – wurden aufgrund der relativ kleinen Personenzahl insgesamt in die Analyse einbezogen. Zudem wurden eine Echokardiographie und ein Carotis-Doppler durchgeführt. Letztere wurden beide vorrangig durch Fachpersonal am jeweiligen Standort ausgeführt, teilweise jedoch auch bei anderen niedergelassenen Kollegen (z.B. bei langer Anreise).

Die Diagnosekriterien des PHA in dieser Studie entsprachen denen der Praxisleitlinie der amerikanischen Endocrine Society [26]. Das heißt alle eingeschlossenen Patienten hatten einen erhöhten ARQ sowie einen abnormen Bestätigungstest (i.v.-Kochsalzbelastungstest, Fludrocortisonsuppressionstest, Captopriltest oder oralen Kochsalzbelastungstest mit nachgewiesener erhöhter Exkretion von Aldosteron und dessen Metaboliten im Urin) [66,107]. An der Charité in Berlin wurde im Zentrallabor Aldosteron mittels Radioimmunoassay von Siemens, Renin mittels immunoradiometrischem Assay der Firma Schering bestimmt (Einheit jeweils ng/l). Der Grenzwert für den ARQ liegt in unserem Zentrum bei ≤ 20 [ng/l Aldosteron] / [ng/l Renin].

Die medikamentöse Einstellung wurde – wenn möglich – vor dem Screening und dem Bestätigungstest abgesetzt. Betablocker, zentrale alpha-2-Agonisten,

Angiotensin-converting-Enzym (ACE) -Inhibitoren, Angiotensinrezeptorblocker, und Diuretika wurden mindestens eine Woche vorher und MR-Antagonisten wenigstens vier Wochen vorher abgesetzt und die Patienten bei Bedarf auf einen Alpha-Blocker oder bzw. und Kalziumantagonisten eingestellt. Die PHA-Diagnose wurde mittels Überprüfung aller verfügbaren Daten nochmals verifiziert. Die im Register eingegeben Daten wurden, soweit verfügbar, auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft und stichprobenartig nochmals kontrolliert.

2.2.2 Epworth Schläfrigkeitsskala

Die Epworth Schläfrigkeitsskala (ESS) ist ein weit verbreiteter, kurzer Selbsteinschätzungsfragebogen. Der Fragebogen misst das allgemeine Niveau der Tagesschläfrigkeit eines Individuums [75], genauer gesagt die Schlafneigung. Die Schlafneigung stellt ein Verhältnis von Schlafdrang zu Wachdrang dar [110].

Die ESS ist ein valides Messinstrument mit guter Reliabilität und interner Konsistenz (Cronbachs alpha: 0,88) [75,110–112].

Es werden acht Situationen aus dem täglichen Leben wie im Sitzen lesend, beim Fernsehen, als Beifahrer im Auto während einer 1-stündigen Fahrt beschrieben. Diese Situationen werden nach der Wahrscheinlichkeit auf einer Skala von 0 (würde niemals einnicken) bis 3 (hohe Wahrscheinlichkeit) in solch einer Situation einzunicken bzw. einzuschlafen retrospektiv bewertet [112]. Der Gesamtwert ist die Summe der Wahrscheinlichkeiten der acht Fragen und kann somit von 0 bis 24 reichen. Hierbei bedeutet ein höherer Wert eine größere Schlafneigung, also höhere Tagesschläfrigkeit. Werte oberhalb von 10 definieren eine erhöhte Tagesschläfrigkeit (EDS).

2.2.3 Pittsburgh Schlafqualitätsindex

Beim Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) handelt es sich um einen retrospektiven Fragebogen über die letzten vier Wochen [69].

Er besteht aus sieben Komponenten: Abgefragt wird die subjektive Einschätzung der Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer sowie Schlafzeit, die Häufigkeit von Medikamentengebrauch oder schlafstörender Ereignisse ebenso wie die Tagesmüdigkeit. Die Patienten bewerten hierzu 18 Fragen auf einer Skala von 0

(Antwort: „Während der letzten 4 Wochen gar nicht“) bis 3 (Antwort: „Dreimal oder häufiger pro Woche“). Diese werden zu einer der sieben genannten Kategorien zugeordnet. Der Gesamtscore ergibt sich aus den einzelnen Komponenten und kann somit bei 0 bis 21 liegen. Höhere Scores zeigen eine verminderte Schlafqualität an. Eine Punktzahl ≥ 5 hat eine hohe Sensitivität und Spezifität Schlafstörungen anzuzeigen, diese Patienten werden in der Literatur als „schlechte Schläfer“ (engl. „poor sleepers“) bezeichnet [102,113].

2.2.4 Gießener Beschwerdebogen

Die Kurzform des Gießener Beschwerdebogen (GBB-24) evaluiert physische Beschwerden durch die Erschöpfungsneigung, gastrointestinale Beschwerden, rheumatische Schmerzen sowie Herzbeschwerden [114]. Für unsere Auswertung nutzten wir lediglich die ersten sechs Punkte zur Erschöpfungsneigung. Jede Frage ist auf einer 5-Punktskala zu beantworten, welche von „nie“ bis „immer“ reicht – je größer der Wert umso größer ist die Erschöpfungsneigung. Es fand eine Korrektur für Alter und Geschlecht statt. Die Berechnung dieser sogenannten z-Werte geschah auf Grundlage der jeweiligen Normgruppe des GBB-24. Diese wurde von der Arbeitsgruppe um Brähler (n= 2076, [115]) erarbeitet. Mithilfe ihrer Umrechnungsfaktoren wurde der Gesamtwert der Erschöpfungsneigung in Alters- (Dekaden-) und Geschlechts-korrigierte z-Werte transformiert. Die z-Werte erhielten wir durch folgende Berechnung $(x - \text{Mittelwert}) / \text{Standardabweichung} = z\text{-Wert}$ mit Mittelwert und Standardabweichung nach Dekaden standardisiert.

2.2.5 Gesamte Kohorte

Seit 2008 wurden 313 Patienten mit PHA in München, Berlin und Würzburg, den drei größten Zentren, in der prospektiven Phase des Deutschen Conn-Registers erfasst. Für die aktuelle Analyse wurden nur Patienten mit einem vollständigen Fragebogen und möglichst umfangreichem Datensatz eingeschlossen. Zwischen 2008 und August 2011 war dies bei 111 (35,5%; München, n=63; Berlin, n=38; Würzburg, n=10) prospektiv behandelten Patienten der Fall. Die Subtypunterscheidung zwischen Aldosteron-produzierendem Adenom (APA) und bilateraler Nebennierenhyperplasie geschah mittels Bildgebung der Nebenniere

(Computertomographie oder Magnetresonanztomographie). Zusätzlich wurde bei 54 % bis 87 % der Patienten in den einzelnen Zentren eine Nebennierenvenenkatheterisierung durchgeführt [36]. Für weitere Analysen nahmen wir die folgende Einteilung in zwei Patientenkohorten vor: Wir unterschieden die Kohorte neu diagnostizierter PHA-Patienten, welche im Folgenden Kohorte 1 genannt wird und die Gruppe bereits diagnostizierter PHA-Patienten, genannt Kohorte 2. Beide Kohorten wurden nach Einschluss prospektiv weiterverfolgt.

2.2.6 Prospektive Kohorte neu diagnostizierter PHA-Patienten (Kohorte 1)

Neu diagnostizierte PHA-Patienten (seit Oktober 2008; Kohorte 1) wurden eingeschlossen und vor Einleiten einer spezifischen Therapie untersucht (prätherapeutisch) und nachverfolgt (Follow-up). Von den 109 neu diagnostizierten PHA-Patienten waren von maximal 15 Patienten umfangreiche Datensätze prätherapeutisch und im Follow-up vorhanden, wobei die Fragebögen nicht von allen gleich ausgefüllt wurden, sodass im Weiteren die Aufteilung nach Fragebögen erfolgt.

Bei einem Patienten wurden keine Medikamente bzw. Operation dokumentiert, sodass dieser von den Analysen ausgeschlossen wurde. Insgesamt 12 Patienten beantworteten den ESS, 14 Patienten den GBB-24 und zwei Patienten füllten den PSQI in beiden Studienbesuchen komplett aus, sodass für letztere aufgrund der geringen Anzahl nur eine deskriptive Darstellung im Ergebnisteil möglich ist.

2.2.7 Prospektive Kohorte bereits diagnostizierter PHA-Patienten unter Therapie (Kohorte 2):

204 PHA-Patienten (die Diagnose PHA erfolgte vor Oktober 2008; Kohorte 2) wurden nach Therapiebeginn in die Studie eingeschlossen und wurden im Langzeitverlauf im Rahmen zweier ambulanter Vorstellungen (im Weiteren Visite V1 und V2 genannt) untersucht. Von diesen 204 Individuen hatten 96 Patienten einen nahezu vollständigen klinischen Datensatz der Besuche V1 und V2.

In Bezug auf die Selbsteinschätzungsfragebögen ist die Verteilung wie folgt: maximal 82 Patienten füllten den ESS, 78 Studienteilnehmer die Erschöpfungsneigung des GBB-24 und nur eine Untergruppe von 35 Patienten den PSQI komplett aus. Der

PSQI wurde zu Beginn der Studie nur am Berliner Standort regelmäßig ausgehändigt. In München wurde der PSQI in den ersten Monaten nur bei auffälligem ESS ausgefüllt und in Würzburg initial gar nicht. Ab Dezember 2009 wurde der PSQI an allen Standorten regelmäßig verteilt. Für die Analyse zwischen prätherapeutischen Patienten (Kohorte 1) und Patienten unter mehrjähriger Therapie (Kohorte 2) wurden alle 41 Patienten, die vor Einleitung einer Therapie den PSQI ausfüllten untersucht, auch wenn noch keine Folgevisite stattfand, um eine größtmögliche Patientenzahl im PSQI zu erreichen.

2.3 Statistik

Die Verteilung der Ergebnisse der Fragebögen, Laborwerte, Komorbiditäten sowie weitere klinische Parameter (wie Alter, BMI, Blutdruckmessungen usw.) wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung überprüft.

Unterschiede zwischen zwei Gruppen wurden mittels Student's t-Test für normalverteilte Variablen und Mann-Whitney-Test für nicht-normalverteilte Variablen berechnet. Für verbundene Daten, d.h. für den Verlauf innerhalb einer Kohorte, verwendeten wir den gepaarten Wilcoxon-Test. Für Gruppen ungleicher Größe nutzten wir den Kruskal-Wallis-Test. Dies war beim Vergleich von Kohorte 1 mit Kohorte 2 der Fall, insbesondere beim PSQI. Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) dargestellt, falls nicht anders deklariert. Ein p-Wert $< 0,05$ gilt als signifikant und ein $p < 0,01$ als hochsignifikant.

Korrelationen zwischen Fragebogen und jeweils dem Alter, Geschlecht, der Dauer des Hypertonus und PHA, der Therapiegruppe, Aldosteron- und Reninwerten sowie den Blutdruckwerten und Dip aus der 24h-Messung, dem BMI und dem möglichen Vorhandensein einer Angsterkrankung, Depression, OSA, (prä-) diabetischer Stoffwechsellage oder Nikotinkonsum wurden nach Spearman-Rho durchgeführt und der R-Wert angegeben. Auch hier gelten die o.g. Signifikanzniveaus.

Für Kohorte 1 wurde aufgrund der geringen Anzahl lediglich für die PSQI-Patienten ohne Folgevisite (n=41) eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Für Kohorte 2 erfolgte die Analyse für alle 3 Fragebögen in V1. Es handelte sich jeweils um eine schrittweise Rückwärtselimination mit den möglichen Einflussfaktoren Alter, Geschlecht, Therapiegruppe (MRA, ADX oder anderes Antihypertensivum), BMI, 24h-Blutdruck mit Dipverhalten sowie Serum-Aldosteronwert. Alter und Geschlecht

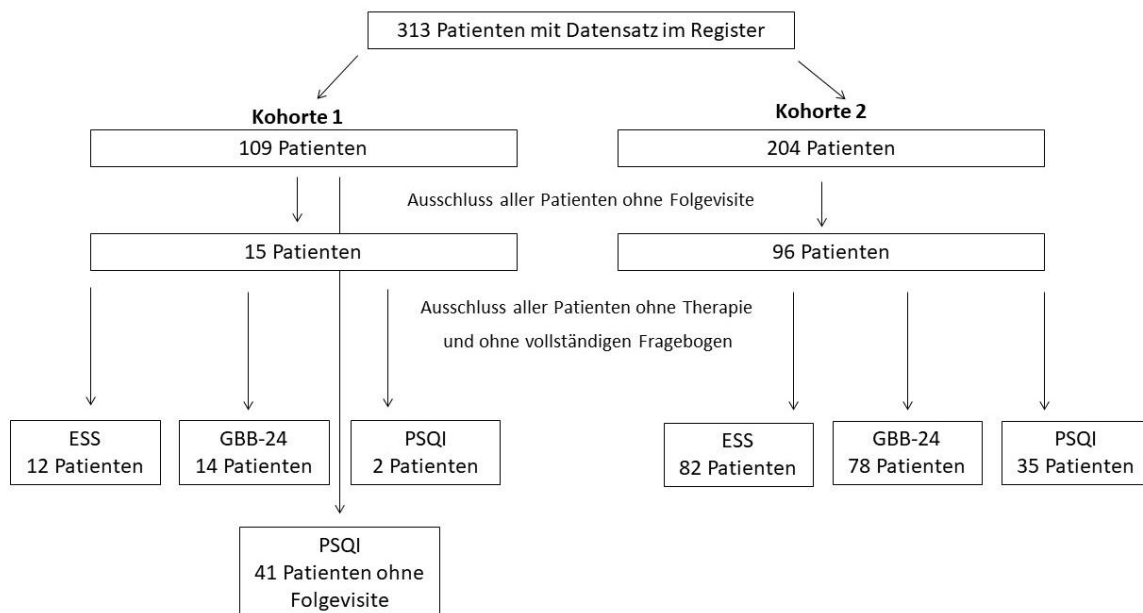
wurden beim GBB-24 nicht untersucht, da der z-Wert bereits ein alters- und geschlechtskorrigierter Wert ist. Dauer von Hypertonus und PHA wurden nicht in die Analyse einbezogen, da eine Kolinearität ebenso wie bei OSA, Depression und Angsterkrankung wahrscheinlich ist. Auch für die multiple Regressionsanalyse wurden die o.g. Signifikanzniveaus genutzt.

Die statistischen Berechnungen wurden mit IBM SPSS Statistics 20 und 22 oder Microsoft Excel 2010 durchgeführt.

3. Ergebnisse

Von 2008 bis 2011 wurden 313 Patienten in den Zentren untersucht und im Conn-Register erfasst. Davon sind 109 Personen der Kohorte 1 und 204 Personen der Kohorte 2 zuzuordnen. Die Ergebnisse der beiden Kohorten werden im Folgenden dargelegt. Einen Überblick über die Verteilung gibt **Abbildung 2**. Von den 111 Patienten mit Folgevisite hatten 16 Teilnehmer zu einem der beiden Studienbesuche eine OSA diagnostiziert bekommen. Somit war bei 14,4 % der Studienteilnehmer eine OSA bekannt.

Abbildung 2: Überblick über die Verteilung der Patientenzahlen auf die Kohorten 1 und 2



Verteilung der Patienten im Conn-Register auf neu diagnostizierte Patienten (Kohorte 1) und bereits diagnostizierte Patienten (Kohorte 2) mit primärem Hyperaldosteronismus. Fragebögen: Epworth Schläfrigkeitsskala (ESS), Erschöpfungsneigung der Kurzform des Gießener Beschwerdebogen (GBB-24), Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI).

3.1 Kohorte 1

Von den 109 erfassten Patienten hatten 15 Patienten einen Datensatz prätherapeutisch und im Follow-up. Nach Ausschluss eines 55-jährigen Probanden (7-fach antihypertensive Therapie bei Erstvorstellung), der zum Follow-up weder adrenalectomiert wurde noch eine antihypertensive Therapie erhielt bzw. diese nicht dokumentiert wurde, sahen wir folgende Ergebnisse:

In Kohorte 1 beantworteten 12 Personen den ESS (6 Frauen, 6 Männer; Alter: $48,4 \pm 11,2$ Jahre, Spannweite: 30 – 66 Jahre). Hiervon wurden nach Diagnosestellung neun Patienten adrenaletomiert, drei Patienten erhielten Spironolacton. Die Visite nach Einleiten einer Therapie fand durchschnittlich 12 ± 3 Monate später statt.

Diese zwölf analysierten Patienten waren bezüglich ESS-Gesamtwertes, Alter, der Blutdruckwerte, des BMI, der Serumwerte Natrium, Kalium, GFR sowie Aldosteron, Renin und des ARQ und der Verteilung von Geschlecht, (prä-)diabetischer Stoffwechsellage, Angsterkrankung, Depression und Nikotinkonsum (ja / nein) sowie OSA nicht signifikant verschieden. Lediglich die Anzahl eingenommener Antihypertensiva war mit $2,36 \pm 1,58$ vs. $3,58 \pm 1,98$ bei den ausgeschlossenen Patienten niedriger, zudem war mit 9 von 65 Patienten der Anteil der dokumentierten Dipper bei den ausgeschlossenen Patienten höher.

14 Patienten komplettierten den Teil zur Erschöpfungsneigung des GBB-24 (7 Frauen, 7 Männer; Alter: $48,1 \pm 10,6$ Jahre, Spannweite: 30 - 66 Jahre). Von diesen 14 Patienten wurden drei mit Spironolacton behandelt und elf adrenaletomiert. Die Visite nach Einleiten einer Therapie fand nach durchschnittlich 13 ± 4 Monaten statt.

Die beim GBB-24 untersuchten im Vergleich zu ausgeschlossenen Patienten unterschieden sich zwar signifikant in der Anzahl der Antihypertensiva (analysierte Patienten $3,60 \pm 2,1$ vs. ausgeschlossene Patienten $2,32 \pm 1,52$; $p = 0,025$), jedoch nicht in Bezug auf die Blutdruckhöhe und Dipverhalten. Auch Alter, die Erkrankungsdauer seit Diagnosestellung des Hypertonus, BMI, Natrium, Kalium, GFR, Aldosteron- und Reninwerte und ARQ wie auch dem GBB-24-Gesamtwert waren nicht signifikant verschieden. So waren auch die Verteilung von Geschlecht, die Häufigkeiten von Angsterkrankung, Depression, Nikotinkonsum, OSA und (prä-)diabetischer Stoffwechsellage etwa gleich.

Nur 2 Patienten füllten den PSQI aus zum Diagnosezeitpunkt des PHA und somit vor Einleiten einer Therapie und 11 bzw. 7 Monate später unter Therapie. Diese beiden Patienten werden deskriptiv vorgestellt. Aufgrund differierender Patientenzahlen bei den Selbsteinschätzungsfragebögen werden die Ergebnisse getrennt dargestellt.

3.1.1 Ergebnisse zu ESS und GBB-24 der Kohorte 1

Zur PHA-Diagnose hatten die Patienten bereits seit durchschnittlich $10,0 \pm 10,4$ Jahren (ESS) bzw. $9,69 \pm 10,1$ (GBB-24) eine arterielle Hypertonie. Nach

Therapiebeginn nahmen der systolische und diastolische 24-Stunden-Blutdruck signifikant ab und waren jeweils im Normbereich. Diese Abnahme wurde sowohl am Tage wie auch für die nächtlichen Blutdruckwerte verzeichnet, auch die Anzahl der Antihypertensiva konnte signifikant reduziert werden. Weiterhin stiegen die Kaliumwerte; Aldosteronwerte und Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ) sanken, der Reninwert stieg an, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) sank in beiden Teilkohorten signifikant. Für die exakten Werte siehe **Tabelle 3** für Patienten der ESS und **Tabelle 4** für Patienten des GBB-24. Zwischen der prätherapeutischen und Verlaufsvsichte konnten wir bei geringer Patientenzahl keine signifikanten Veränderungen im Gesamtwert der ESS und der alters- und geschlechtskorrigierten Erschöpfungsneigung des GBB-24 (z-Wert) sehen (ESS: $9,58 \pm 5,90$ vs. $8,5 \pm 4,17$, $p = 0,293$; GBB-24 z-Wert $1,804 \pm 1,459$ vs. $1,159 \pm 1,115$, $p = 0,069$; **Abbildung 3**). Insgesamt hatten 4 der 12 Patienten im ESS eine erhöhte Tagesschläfrigkeit.

Die Tagesschläfrigkeit wie auch die Erschöpfungsneigung waren im Vergleich zwischen Männern und Frauen jeweils auf einem ähnlichen Niveau für die Studienbesuche vor und auch nach Einleiten einer Therapie. Dabei waren Frauen in der Kohorte 1 deutlich jünger und hatten entsprechend für eine kürzere Zeit einen bekannten Hypertonus. Außerdem hatten Frauen eine deutlich bessere Nierenfunktion als Männer. Diese war bei der GBB-24-Kohorte jedoch nicht signifikant besser. Einen Überblick über die klinischen und biochemischen Parameter nach Geschlechterverteilung geben **Tabelle 5** für Patienten, die den ESS und **Tabelle 6** für die Patienten, die den Fragebogen zur Erschöpfungsneigung ausfüllten.

In der Gesamtkohorte wie auch im Vergleich der Geschlechter fand sich jeweils kein Unterschied für die Häufigkeiten von Angsterkrankung, Depression, (prä-)diabetischer Stoffwechsellage (d.h. gestörte Glucosetoleranz, Diabetes mellitus Typ 1 und 2), Nikotinabusus, dem Dip-Verhalten und OSA.

Der ESS war prätherapeutisch bei Dippern $11,5 \pm 5,80$ ($n = 4$) und Nondippern $9,20 \pm 7,46$ ($n = 5$) nicht signifikant verschieden und nach Einleiten einer Therapie bei Dippern weiterhin schlechter mit $11,2 \pm 4,03$ als bei Non-Dippern mit $6,33 \pm 3,50$, jedoch ebenfalls nicht im signifikanten Bereich ($p = 0,06$; ein Patient ohne Angabe bezüglich der nächtlichen Absenkung).

Bei der Erschöpfungsneigung des GBB-24 gab es bei ebenso geringer Patientenzahl keine signifikanten Unterschiede.

Untersucht wurde zudem eine potentielle Korrelation zwischen ESS und jeweils Alter, Geschlecht, Dauer des Hypertonus, der Therapiegruppe, Blutdruckwerten und Dip aus der 24h-Messung, BMI, Angsterkrankung, Depression, OSA, (prä-) diabetischer Stoffwechsellage, Nikotinkonsum, Aldosteron- und Reninwerten. Weder prätherapeutisch noch nach Einleiten einer Therapie bestand eine Korrelation zwischen dem ESS-Wert und den genannten klinischen und paraklinischen Parametern.

Der Rho-Wert der Korrelationen zwischen z-Wert des GBB-24 und dem Blutdruck aus der 24h-Messung unter Berücksichtigung der nächtlichen Absenkung lag für den systolischen 24h-Blutdruck bei 0,881 und war somit hochsignifikant ($p = 0,001$). Der Korrelationskoeffizient ρ für die Korrelation zwischen z-Wert und diastolischem Blutdruckwert am Tage lag bei 0,65 ($p = 0,042$). Bezüglich der Dauer des Hypertonus, Therapiegruppe, BMI, Angsterkrankung, Depression, OSA, (prä-) diabetischer Stoffwechsellage, Aldosteron- und Reninwerten konnten keine Korrelationen nachgewiesen werden. Beim Nikotinkonsum zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation ($\rho = 0,668$, $p = 0,009$) mit dem z-Wert prätherapeutisch. In der Follow-up-Visite nach Einleiten einer Therapie sahen wir keine signifikanten Korrelationen zwischen den Genannten. Eine multiple Regressionsanalyse wurde aufgrund der kleinen Kohorte nicht durchgeführt.

Tabelle 3: Klinische und biochemische Parameter der Kohorte 1, ESS

	ESS	
	Prätherapeutisch	Unter Therapie
ESS Gesamtwert	9,58 ± 5,90	8,5 ± 4,17
Anzahl n (weiblich / männlich)	12 (6/6)	
Alter in Jahren (Spannweite)	48,4*** ± 11,3 (30 – 66)	49,8 ± 11,5 (31 – 68)
Dauer seit ED PHA in Jahren	nichtzutreffend	1,33 ± 0,49
Dauer seit ED Hypertonie in Jahren	10,0*** ± 10,4	11,3 ± 10,5
BMI in kg/m²	28,3 ± 5,43	28,6 ± 5,69
Systolischer/diastolischer BD in mmHg	152/90 ± 22/8	126/82 ± 10/7

24h-BD Gesamt systolisch/diastolisch in mmHg	146**/93** ± 9/7	124/80 ± 9/6
24h-BD tagsüber systolisch/diastolisch in mmHg	145**/93** ± 11/8	128/83 ± 10/7
24h-BD nachts systolisch/diastolisch in mmHg	136**/84** ± 18/13	115/72 ± 11/8
Anzahl antihypertensiver Medikamente	3,58* ± 1,98	2,08 ± 2,50
Na⁺ im Serum in mmol/l	141* ± 2,68	138 ± 2,62
K⁺ im Serum in mmol/l	3,62* ± 0,65	4,22 ± 0,42
Aldosteron im Serum in ng/l	317* ± 308	107 ± 94,7
Renin im Serum in ng/l	3,51** ± 2,63	73,2 ± 112
ARQ	136** ± 208	5,28 ± 4,67
GFR nach MDRD in ml/min	87,8* ± 22,4	75,7 ± 17,4

*Klinische und biochemische Parameter der 12 Patienten mit primären Hyperaldosteronismus (PHA) vor (prätherapeutisch) und 12,1 ± 2,95 Monate nach Therapiebeginn (follow-up) (Kohorte 1). Die Daten sind als Mittelwert ± SD dargestellt. BMI: body mass index. BD: Blutdruck. ED: Erstdiagnose GFR nach MDRD: glomeruläre Filtrationsrate nach Modification of Diet Renal Disease. Normale Bereiche in SI-Einheiten: Natrium 134-145 mmol/l; Kalium 3,4-5,2 mmol/l; ARQ (Aldosteron- Renin-Quotient) < 20. * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001 im Vergleich zu prätherapeutisch. ESS: Epworth Schläfrigkeitsskala, höhere Werte entsprechen einer vermehrten Tagesschläfrigkeit.*

Tabelle 4: Klinische und biochemische Parameter der Kohorte 1, Erschöpfungsneigung des GBB-24

Erschöpfungsneigung GBB-24		
	Prätherapeutisch	Unter Therapie
GBB-24 z-Wert	1,804 ± 1,459	1,159 ± 1,115
Anzahl n (weiblich / männlich)	14 (7/7)	
Alter in Jahren (Spannweite)	48,1*** ± 10,6 (30 – 66)	49,6 ± 10,8 (31 – 68)
Dauer seit ED PHA in Jahren	nichtzutreffend	1,29 ± 0,47
Dauer seit ED Hypertonie in Jahren	9,69*** ± 10,1	10,9 ± 10,2
BMI in kg/m²	28,4 ± 5,01	28,6 ± 5,24
Systolischer/diastolischer BD in mmHg	151*/91 ± 20/8	127/83 ± 8/10

24h-BD Gesamt systolisch/diastolisch in mmHg	149**/93** ± 15/7	125/80 ± 8/6
24h-BD tagsüber systolisch/diastolisch in mmHg	149**/94** ± 17/8	128/82 ± 9/9
24h-BD nachts systolisch/diastolisch in mmHg	139**/85** ± 21/13	117/73 ± 11/8
Anzahl antihypertensiver Medikamente	3,36** ± 1,95	2,00 ± 2,39
Na⁺ im Serum in mmol/l	141* ± 2,64	138 ± 2,95
K⁺ im Serum in mmol/l	3,46* ± 0,74	4,19 ± 0,39
Aldosteron im Serum in ng/l	311* ± 281	95,7 ± 89,7
Renin im Serum in ng/l	3,35** ± 2,38	67 ± 109
ARQ	128** ± 190	6,20 ± 4,78
GFR nach MDRD in ml/min	88,2** ± 20,6	75,5 ± 17,5

*Klinische und biochemische Parameter der 14 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (PHA) vor (prätherapeutisch) und 13,1 ± 3,90 Monate nach Therapiebeginn (follow-up) (Kohorte 1). Die Daten sind als Mittelwert ± SD dargestellt. BMI: body mass index. BD: Blutdruck. ED: Erstdiagnose. GFR nach MDRD: glomeruläre Filtrationsrate nach Modification of Diet Renal Disease. Normale Bereiche in SI-Einheiten: Natrium 134-145 mmol/l; Kalium 3,4-5,2 mmol/l; ARQ (Aldosteron- Renin-Quotient) < 20. * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001 im Vergleich zu prätherapeutisch. GBB-24 z-Wert: alters- und geschlechtskorrigierter Wert der Erschöpfungsneigung der Kurzform des Gießener Beschwerdebogens, höhere Werte entsprechen einer erhöhten Erschöpfungsneigung.*

Tabelle 5: Geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich Tagesschläfrigkeit (ESS) in Kohorte 1

ESS	Prätherapeutisch		Unter Therapie	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
ESS Gesamtwert	10,0 ± 5,76	9,17 ± 6,56	8,67 ± 5,24	8,33 ± 3,27
Anzahl n	6	6	6	6
Alter in Jahren (Spannweite)	39,3** ± 5,75 (30 – 45)	57,5 ± 6,86 (46 – 66)	40,5*** ± 5,93 (31 – 46)	59,2 ± 6,71 (48 – 68)
Dauer seit ED PHA in Jahren	nicht- zutreffend	nicht- zutreffend	1,17 ± 0,41	1,50 ± 0,55
Dauer seit ED Hypertonie in Jahren	3,50* ± 5,65	16,5 ± 10,3	4,67* ± 6,02	17,8 ± 10,2
BMI in kg/m²	26,2 ± 5,44	30,3 ± 5,05	26,7 ± 6,34	30,4 ± 4,80

Systolischer/diastolischer BD in mmHg	145/91 ± 23/11	159/90 ± 20/6	118*/78 ± 3/9	135/85 ± 3/2
24h-BD Gesamt systolisch/diastolisch in mmHg	148/94 ± 7/9	144/92 ± 11/7	121/79 ± 7/7	128/82 ± 9/6
24h-BD tagsüber systolisch/diastolisch in mmHg	145/93 ± 15/11	145/94 ± 9/7	124/82 ± 8/8	131/85 ± 11/7
24h-BD nachts systolisch/diastolisch in mmHg	130/78 ± 21/16	140/88 ± 16/9	111/69 ± 9/8	119/75 ± 12/7
Anzahl antihypertensiver Medikamente	2,50 ± 1,23	4,67 ± 2,07	0,17** ± 0,41	4,00 ± 2,19
Na⁺ im Serum in mmol/l	142 ± 2,07	140 ± 3,02	139 ± 1,51	136 ± 2,73
K⁺ im Serum in mmol/l	3,57 ± 0,43	3,67 ± 0,85	4,17 ± 0,4	4,27 ± 0,46
Aldosteron im Serum in ng/l	361 ± 381	263 ± 221	68,2 ± 47,1	165 ± 125
Renin im Serum in ng/l	3,58 ± 2,99	3,42 ± 2,55	11,7 ± 5,13	182 ± 131
ARQ	92,1 ± 94,4	181 ± 289	6,40 ± 4,04	3,58 ± 5,64
GFR nach MDRD in ml/min	101* ± 15,8	74,6 ± 18,3	88,9** ± 7,76	62,5 ± 13,7

*Klinische und biochemische Parameter von Frauen im Vergleich zu Männern mit primärem Hyperaldosteronismus (PHA) prätherapeutisch und 12,1 ± 2,95 Monate nach Einleiten einer Therapie (Kohorte 1). Die Daten sind als Mittelwert ± SD dargestellt. BMI: body mass index. BD: Blutdruck. ED: Erstdiagnose. GFR nach MDRD: glomeruläre Filtrationsrate nach Modification of Diet Renal Disease. Normale Bereiche in SI-Einheiten: Natrium 134-145 mmol/l; Kalium 3,4-5,2 mmol/l; ARQ (Aldosteron- Renin-Quotient) < 20. * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001 im Vergleich Frauen versus Männer. ESS: Epworth Schläfrigkeitsskala, höhere Werte entsprechen einer vermehrten Tagesschläfrigkeit.*

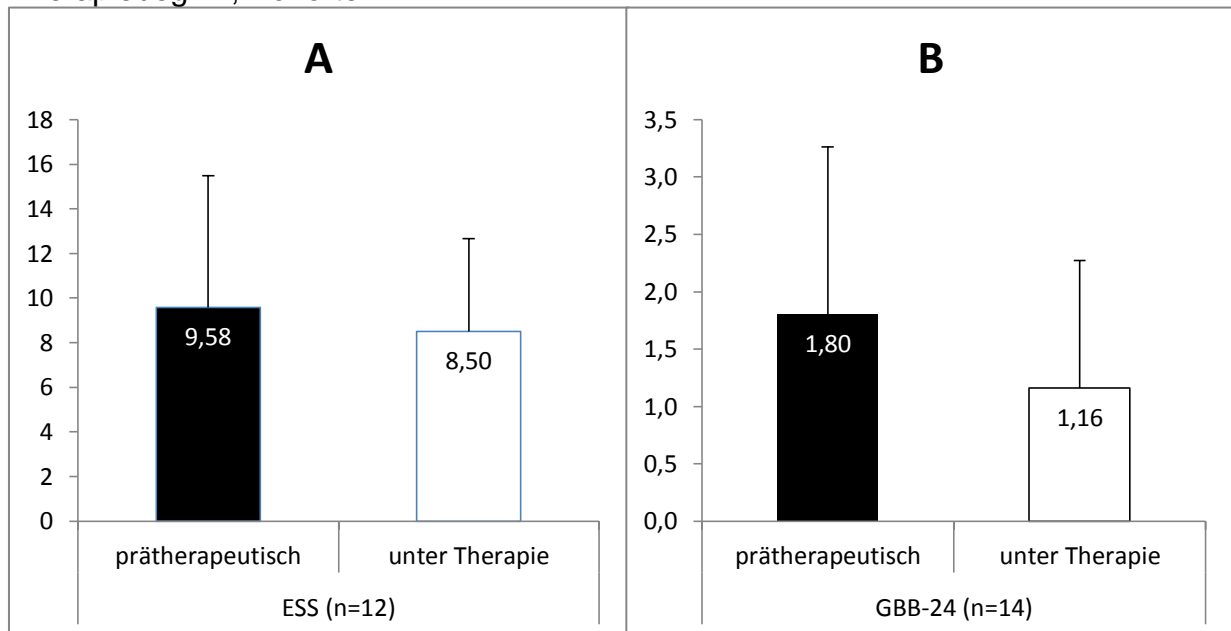
Tabelle 6: Geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich Erschöpfungsneigung des GBB-24 in Kohorte 1

Erschöpfungsneigung GBB-24	Prätherapeutisch		Unter Therapie	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
GBB-24 z-Wert	2,237 ± 1,639	1,37 ± 1,221	1,563 ± 1,346	0,755 ± 0,706
Anzahl n	7	7	7	7
Alter in Jahren (Spannweite)	41,1** ± 7,11 (30 – 52)	55,1 ± 8,84 (41 -66)	42,3** ± 7,18 (31 – 53)	56,7 ± 8,65 (43 – 68)
Dauer seit ED PHA in Jahren	nichtzutreffend	nichtzutreffend	1,14 ± 0,38	1,43 ± 0,53

Dauer seit ED Hypertonie in Jahren	3,50* ± 5,65	15,0 ± 10,2	4,67* ± 6,02	16,3 ± 10,2
BMI in kg/m²	26,7 ± 5,11	30,0 ± 4,66	26,9 ± 5,81	30,2 ± 4,43
Systolischer/diastolischer BD in mmHg	146/92 ± 21/10	157/90 ± 19/5	122/84 ± 8/13	133/82 ± 5/8
24h-BD Gesamt systolisch/diastolisch in mmHg	148/94 ± 7/9	150/93 ± 18/7	121/79 ± 7/7	127/80 ± 9/6
24h-BD tagsüber systolisch/diastolisch in mmHg	145/93 ± 15/11	152/95 ± 18/6	124/82 ± 8/8	130/82 ± 10/10
24h-BD nachts systolisch/diastolisch in mmHg	130/78 ± 21/16	146/89 ± 20/8	111/69 ± 9/8	120/76 ± 12/7
Anzahl antihypertensiver Medikamente	2,57 ± 1,13	4,14 ± 2,34	0,57* ± 1,13	3,43 ± 2,51
Na⁺ im Serum in mmol/l	141 ± 1,90	140 ± 3,24	139 ± 1,4	137 ± 3,82
K⁺ im Serum in mmol/l	3,50 ± 0,43	3,42 ± 1,00	4,13 ± 0,38	4,26 ± 0,42
Aldosteron im Serum in ng/l	350 ± 349	266 ± 198	63,3 ± 44,9	141 ± 121
Renin im Serum in ng/l	3,41 ± 2,70	3,28 ± 2,23	10,6 ± 5,6	146 ± 138
ARQ	94,7 ± 84,7	161 ± 263	6,84 ± 3,86	5,31 ± 6,23
GFR nach MDRD in ml/min	97,4 ± 17,4	79,1 ± 20,6	84,2 ± 14,3	66,7 ± 16,8

*Klinische und biochemische Parameter von Frauen im Vergleich zu Männern mit primärem Hyperaldosteronismus (PHA) prätherapeutisch und 13,1 ± 3,90 Monate nach Einleiten einer Therapie (Kohorte 1). Die Daten sind als Mittelwert ± SD dargestellt. BMI: body mass index. BD: Blutdruck. ED: Erstdiagnose. GFR nach MDRD: glomeruläre Filtrationsrate nach Modification of Diet Renal Disease. Normale Bereiche in SI-Einheiten: Natrium 134-145 mmol/l; Kalium 3,4-5,2 mmol/l; ARQ (Aldosteron- Renin-Quotient) < 20. * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001 im Vergleich Frauen versus Männer. GBB-24 z-Wert: alters- und geschlechtskorrigierter Wert der Erschöpfungsneigung der Kurzform des Gießener Beschwerdeboogens, höhere Werte entsprechen einer erhöhten Erschöpfungsneigung.*

Abbildung 3: ESS und Erschöpfungsneigung des GBB-24 vor und nach Therapiebeginn, Kohorte 1



*Epworth Schläfrigkeitsskala (ESS, **A**) und Erschöpfungsneigung des Gießener Beschwerdebogen (GBB-24, **B**) bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus vor (prätherapeutisch, weiße Balken) und 12,1 ± 2,95 Monate (ESS) bzw. 13,1 ± 3,90 Monate (GBB-24) nach Therapiebeginn (Follow-up, schwarze Balken) (Kohorte 1). Höhere Werte bedeuten schlechtere Ergebnisse. ESS-Grenzwert >10 weist auf vermehrte Tagesschläfrigkeit hin. Mittelwert ± SD, GBB-24 z-Werte sind alters- und geschlechtskorrigierte Werte (± SD). Anzahl n. Aus: [116].*

3.1.2 Ergebnisse zum PSQI der Kohorte 1

Die erste Patientin, im Folgenden P1, war bei Einschluss 44 Jahre alt, der andere Patient, im Folgenden P2 war initial 60 Jahre alt. Beide wurden adrenaletomiert, für weitere Ergebnisse wird auf die folgenden **Tabelle 7** und **Tabelle 8** verwiesen. Bei P1 war eine Hypertonie seit einem Jahr bekannt; Depression, Angststörung oder OSA waren nicht diagnostiziert. In der 24h -Blutdruckmessung imponierte initial unter dreifach antihypertensiver Medikation tagsüber ein Blutdruck von 122/79 mmHg, nachts 107/63 mmHg. Somit war die nächtliche Blutdruckabsenkung von mindestens 10 % physiologisch ausgeprägt. Nach Adrenaletomie benötigte P1 keine Antihypertensiva mehr, der in der Ambulanz gemessene durchschnittliche Blutdruck war mit 120/88 mmHg weiterhin normwertig. Eine 24h-Messung wurde leider nicht durchgeführt. Die Schlafqualität besserte sich im Follow-up nach Adrenaletomie deutlich von einem PSQI-Gesamt-Wert von 11 auf 5.

Tabelle 7: Klinische und biochemische Parameter sowie PSQI von Patientin P1 aus Kohorte 1

	<i>Initial</i>	<i>Follow-up (Alter 46 Jahre)</i>
PSQI Gesamtwert	11	5
BD in mmHg	123/81	120/88
Anzahl Antihypertensiva	3	0
BMI in kg/m²	36,4	39,1
Na⁺ in mmol/l	139	138
K⁺ in mmol/l	4,20	4,00
Aldosteron im Serum in ng/l	174	44
Renin im Serum in ng/l	5,20	14,3
ARQ	33,5	3,08
GFR nach MDRD in ml/min	90,7	90,3

Klinische und biochemische Parameter von Patientin P1 mit primärem Hyperaldosteronismus vor (prätherapeutisch) und 11 Monate nach Erstvorstellung (Follow-up) (Kohorte 1). Die Daten sind als Mittelwert ± SD dargestellt. BMI: body mass index. BD: Blutdruck. GFR nach MDRD: glomeruläre Filtrationsrate nach Modification of Diet Renal Disease. Normale Bereiche in SI-Einheiten: Natrium 134-145 mmol/l; Kalium 3,4-5,2 mmol/l; ARQ (Aldosteron- Renin-Quotient) < 20. PSQI: Pittsburgh Schlafqualitätsindex, höhere Werte bedeuten schlechtere Ergebnisse. PSQI-Grenzwert ≥ 5 weist auf schlechte Schlafqualität hin.

Bei Patient 2, im Folgenden P2 war zum Untersuchungszeitpunkt eine Hypertonie seit 12 Jahren (1997) und OSA seit 2005 und somit 4 Jahren bekannt, eine Angststörung oder Depression lagen nicht vor. Serum-Aldosteron- und Reninwerte waren in der Datenbank nicht dokumentiert. Es wurde ein Nebennierenvenenkatheter zur Diagnosesicherung durchgeführt. Nach Adrenalektomie senkte sich der Spontanblutdruck deutlich von 190/96 auf 138/87 mmHg bei gleichbleibender Anzahl von Antihypertensiva. Bei diesem Probanden konnte bei bekannter OSA keine Verbesserung der Schlafqualität im PSQI gesehen werden. Unter der angegebenen Medikation hatte P2 einen gute nächtliche Blutdruckabsenkung.

Tabelle 8: Klinische und biochemische Parameter sowie PSQI von Patient P2 aus Kohorte 1

	<i>Initial</i>	<i>Follow-up (Alter 61 Jahre)</i>
PSQI Gesamtwert	12	12
BD in mmHg	190/96	138/87
Anzahl Antihypertensiva	3	3
24h-BD Gesamt systolisch/diastolisch in mmHg	144/86	128/74
24h-BD tagsüber systolisch/diastolisch in mmHg	144/88	133/75
24h-BD nachts systolisch/diastolisch in mmHg	126/78	112/69
BMI in kg/m²	29,6	29,6
Na⁺ in mmol/l	142	137
K⁺ in mmol/l	3,20	4,80
GFR nach MDRD in ml/min	75,5	47,7

Klinische und biochemische Parameter von Patient P2 mit primärem Hyperaldosteronismus vor (prätherapeutisch) und 7 Monate nach Erstvorstellung (Follow-up) (Kohorte 1). Die Daten sind als Mittelwert \pm SD dargestellt. BMI: body mass index. BD: Blutdruck. GFR nach MDRD: glomeruläre Filtrationsrate nach Modification of Diet Renal Disease. Normale Bereiche in SI-Einheiten: Natrium 134-145 mmol/l; Kalium 3,4-5,2 mmol/l. PSQI: Pittsburgh Schlafqualitätsindex, höhere Werte bedeuten schlechtere Ergebnisse. PSQI-Grenzwert ≥ 5 weist auf schlechte Schlafqualität hin.

Vor Einleiten einer Therapie füllten 41 Patienten (15 Frauen und 26 Männer) den PSQI aus. Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer lag bei $50,6 \pm 11,6$ Jahren, wobei Frauen im Schnitt fast 10 Jahre jünger waren als Männer. Eine Folgevisite war bis zum Ende dieser Datenuntersuchung 2011 nicht im Conn-Register dokumentiert. Diese Patienten werden zum Vergleich mit Kohorte 2 herangezogen, weitere Parameter siehe **Tabelle 9**. Der PSQI lag bei diesen 41 Teilnehmern bei $7,15 \pm 3,72$, einen Unterschied zwischen den Geschlechtern konnten wir nicht aufzeigen.

Der Gesamtwert in der 24h-Blutdruckmessung lag bei 150/93 mmHg. 9 von 30 Patienten hatten einen physiologischen nächtlichen Blutdruckdip (11 Patienten ohne Angabe bei unvollständiger Messung mit PSQI-Wert von $8,18 \pm 3,84$). Vergleicht

man den PSQI-Wert von Dippern mit $6,78 \pm 3,73$ mit Non-Dippern $6,76 \pm 3,73$, so liegen beide über dem Grenzwert von 5 für schlechten Schlaf und sind nicht signifikant verschieden. Es gab keinen Unterschied in der Verteilung von Angsterkrankung, Depression, (prä-) diabetische Stoffwechsellage, OSA und Nikotinkonsum zwischen den Geschlechtern.

Eine lineare Regressionsanalyse (**Tabelle 10**) mit den Einflussfaktoren Alter, Geschlecht, 24h-Blutdruck mit Dipverhalten, BMI und Serum-Aldosteronwert der 41 Patienten ergab für die Variablen Serum-Aldosteron, 24h-Blutdruck systolisch und BMI ein signifikantes Modell ($p=0,043$) mit einem korrigierten R^2 von 0,217 ein. D.h. 21,7 % des PSQI-Wertes werden durch das Modell erklärt. Die drei Einflussfaktoren des Modells waren dabei jeweils signifikante Prädiktoren. Geschlecht, Alter, Dipverhalten und diastolischer 24h-Blutdruckwerte wurden ausgeschlossen.

Tabelle 9: Klinische und biochemische Parameter der Kohorte 1 (Gesamtüberblick und Geschlechtsverteilung), PSQI

PSQI	Gesamte Kohorte	Frauen	Männer
PSQI Gesamtwert	7,15 ± 3,72	7,87 ± 4,17	6,73 ± 3,45
Anzahl n	41	15	26
Alter in Jahren (Spannweite)	50,6 ± 11,6 (29 – 78)	44,4** ± 8,18 (35 – 64)	54,2 ± 11,9 (29 – 78)
Dauer seit ED Hypertonie in Jahren	9,49 ± 10,5	7,21 ± 10,4	10,9 ± 10,6
BMI in kg/m²	28,5 ± 5,22	27,6 ± 7,00	28,9 ± 3,95
Systolischer/diastolischer BD in mmHg	150/92 ± 19/14	140*/86 ± 15/9	155/94 ± 20/15
24h-BD Gesamt systolisch/diastolisch in mmHg	150/93 ± 18/13	136*/87 ± 14/11	154/95 ± 17/13
24h-BD tagsüber systolisch/diastolisch in mmHg	151/96 ± 18/12	140*/88* ± 17/11	156/99 ± 17/12
24h-BD nachts systolisch/diastolisch in mmHg	143/90 ± 21/13	126**/79** ± 17/13	150/94 ± 20/11
Anzahl antihypertensiver Medikamente	2,13 ± 1,49	1,53 ± 1,36	2,48 ± 1,48
Na⁺ im Serum in mmol/l	141 ± 2,98	140 ± 2,66	142 ± 3,06
K⁺ im Serum in mmol/l	3,22 ± 0,53	3,33 ± 0,61	3,16 ± 0,49
Aldosteron im Serum in ng/l	313 ± 238	318 ± 228	309 ± 250
Renin im Serum in ng/l	14,6 ± 52,7	25,3 ± 79,5	6,25 ± 7,58

ARQ	164 ± 244	185 ± 193	151 ± 277
GFR nach MDRD in ml/min	84,5 ± 16,5	88,4 ± 11,9	82,3 ± 18,3

*Klinische und biochemische Parameter der Kohorte 1 insgesamt prätherapeutisch sowie von Frauen im Vergleich zu Männern mit PHA prätherapeutisch. Die Daten sind als Mittelwert ± SD dargestellt. BMI: body mass index. BD: Blutdruck. ED: Erstdiagnose. GFR nach MDRD: glomeruläre Filtrationsrate nach Modification of Diet Renal Disease. Normale Bereiche in SI-Einheiten: Natrium 134-145 mmol/l; Kalium 3,4-5,2 mmol/l; ARQ (Aldosteron- Renin-Quotient) < 20. * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001 im Vergleich Frauen versus Männer. PSQI: Pittsburgh Schlafqualitätsindex, höhere Werte bedeuten schlechtere Ergebnisse. PSQI-Grenzwert ≥ 5 weist auf schlechte Schlafqualität hin.*

Tabelle 10: Einfluss auf den PSQI in Kohorte 1 (Regressionsanalyse)

Variable	Unstandardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten β	Signifikanz
	Regressionskoeffizient β	Standardfehler		
Konstante	11,504	6,11		n.s.
24h-BD systolisch	-0,09	0,043	-0,430	*
BMI	0,374	0,142	0,526	*
Aldosteron im Serum	-0,06	0,003	-0,369	n.s.
<hr/>				
R ²	0,315			
Korrigiertes R ²	0,217			
F-Wert (df = 3 21)	3,222 *			
Ausgeschlossene Variablen	Geschlecht, Alter, BD-Dipverhalten, 24h-BD diastolisch			

*Multiple lineare Regressionsanalyse in Rückwärtselimination für den Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) in Kohorte 1 bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus. R²: Bestimmtheitsmaß, df: Freiheitsgrade. Signifikanzen: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001. BD: Blutdruck, BMI: body mass index.*

3.2 Kohorte 2

Von den 204 im Register eingeschlossenen Patienten der Kohorte 2 hatten 96 Patienten einen nahezu vollständigen klinischen Datensatz der Besuche V1 und V2. Letztere lagen durchschnittlich 1,3 ± 0,6 Jahre auseinander (Mittelwert ± SD). Der ESS-Fragebogen wurde von 82 Patienten (85,4%) komplett beantwortet, der GBB-24 von 78 Patienten (81,3%). Der PSQI wurde zu Beginn der Studie überwiegend im Berliner Zentrum ausgehändigt, daher haben nur 35 Patienten diesen bei V1 und V2 ausgefüllt (36,5%).

Somit sind auch in Kohorte 2 die Fragebögen nicht gleichmäßig beantwortet, sodass im Folgenden wiederum eine Aufschlüsselung der Verteilung nach Fragebögen erfolgt.

3.2.1 Ergebnisse zur ESS

82 Patienten (davon 31 Frauen und 51 Männer) mit einem durchschnittlichen Alter von $60,8 \pm 10,5$ Jahren (Spannweite: 22 – 80 Jahre) wurden für diese Untersuchung eingeschlossen und wurden durchschnittlich $5,29 \pm 3,63$ Jahre vor Studieneinschluss positiv für einen PHA diagnostiziert, und im Langzeitverlauf prospektiv evaluiert. Hiervon waren 35 Studienteilnehmer (42,7 %) adrenaletomiert, 43 Patienten unter MRA-Therapie (52,4 %; n=31 für Spironolacton, n=12 für Eplerenon). Bei V2 wechselte ein Patient von Spironolacton auf Eplerenon. Weitere vier Patienten waren bei V1 und V2 (4,9%) mit anderen Antihypertensiva behandelt. Diese wurden in der Analyse MR-Antagonistentherapie im Vergleich zu Adrenaletomie ausgeschlossen. Im Vergleich zu den 122 nicht analysierten Patienten waren Alter und Geschlechterverteilung nicht verschieden. Lediglich der nächtliche systolische Blutdruck der 24h-Messung war mit 120 vs. 125 mmHg bei den ausgeschlossenen Patienten höher ($p=0,024$) und in Bezug auf die Verteilung der (prä-) diabetischen Stoffwechsellage sahen wir, dass untersuchte Patienten häufiger einen Diabetes mellitus Typ 2 hatten. Das Dipverhalten, die Verteilung von Angsterkrankung, Depression, Nikotinkonsum und OSA differierten nicht zwischen untersuchten und ausgeschlossenen Patienten. Auch alle weiteren klinischen und biochemischen Marker wie Serumnatrium, Serumkalium, GFR, Aldosteron und ARQ, die Blutdruckmessungen, Anzahl der Antihypertensiva und Dauer von Hypertonie und PHA waren nicht signifikant verschieden zwischen ein- und ausgeschlossenen Patienten. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Anteil adrenaletomierter bzw. medikamentös behandelter Patienten.

Bei Visite V1 hatten die Patienten einen BMI von $29,1 \pm 5,12$ kg/m², hatten seit $18,5 \pm 11,2$ Jahren eine arterielle Hypertonie diagnostiziert, die mit $2,32 \pm 1,99$ antihypertensiven Medikamenten gut kontrolliert war (24h systolischer/diastolischer Blutdruck tagsüber $132/81 \pm 12/9$ mmHg; 24h systolischer/diastolischer Blutdruck nachts $120/71 \pm 15/10$ mmHg). Die Kaliumwerte im Serum lagen im Durchschnitt im Normalbereich ($4,19 \pm 0,40$ mmol/l).

Die Visite V2 wurde ca. 1,4 Jahre ($16,5 \pm 4$ Monate) nach V1 durchgeführt, auch in dieser waren der Blutdruck-Mittelwert weiterhin unter 140/90 mmHg und die Kaliumwerte der Patienten im Normbereich, lediglich die Anzahl an Antihypertensiva stieg signifikant ($p = 0,021$, vgl. **Tabelle 11**) an. Währenddessen zeigten sich keine Unterschiede im Gesamtwert des ESS im Beobachtungsverlauf der Kohorte 2 (vgl. **Abbildung 4**). Der Cut-off von 10 für erhöhte Tagesschläfrigkeit wurde im Durchschnitt nicht überschritten. 11 Patienten hatten eine OSA diagnostiziert. Soweit bekannt hatten 26 Patienten einen DMT2 und ein Patient eine gestörte Glucosetoleranz. Die Häufigkeiten unterschieden sich nicht zwischen V1 und V2. Eine Depression war bei drei Patienten und eine Angsterkrankung bei einem Patienten bekannt. Im Verlauf V2 waren Depression und Angsterkrankung jeweils signifikant häufiger ($p = 0,046$, Neudiagnosen jeweils $n = 4$) diagnostiziert. Sechs Studienteilnehmer gaben einen regelmäßigen, nicht sistierten Nikotinkonsum an. Das Dip-Verhalten (Blutdruck) war bei Visite V1 und V2 nicht signifikant verschieden.

Untersucht wurde zudem eine potentielle Korrelation zwischen ESS und jeweils Alter, Geschlecht, Dauer von Hypertonus und PHA, Therapiegruppe, Blutdruckwerten und Dip aus der 24h-Messung, BMI, Angsterkrankung, Depression, OSA, (prä-)diabetischer Stoffwechsellage, Nikotinkonsum, Aldosteron- und Reninwerten. Es zeigte sich in V1 eine positive Korrelation mit $\rho = 0,242$ zwischen ESS-Wert und Dauer des PHA seit Erstdiagnose ($p = 0,035$) sowie eine schwache negative Korrelation mit dem Aldosteronwert. Der Korrelationskoeffizient lag bei $\rho = -0,226$ ($p = 0,044$). In V2 sahen wir eine geringe Korrelation mit $\rho = 0,234$ zwischen ESS und Depression ($p = 0,035$).

Die multiple lineare Regression mittels schrittweiser Rückwärtselimination erfolgte für die Variablen Alter, Geschlecht, Serum-Aldosteron, Therapiegruppe (MRA, ADX oder andere Antihypertensiva), BMI sowie 24h-Blutdruck mit Dipverhalten. Als signifikanter Prädiktor wurde lediglich das Serum-Aldosteron ($p=0,028$; Regressionskoeffizient- $\beta=-0,005$) identifiziert im Modell diastolischer Blutdruck und Serum-Aldosteronwert (korrigiertes $R^2=0,067$; ANOVA $p=0,041$). Einen Überblick hierzu gibt **Tabelle 12**.

Tabelle 11: Klinische und biochemische Parameter der Kohorte 2, ESS

ESS		
	V1	V2
ESS Gesamtwert	6,76 ± 3,78	6,57 ± 3,26
Anzahl n (weiblich / männlich)	82 (31/51)	
Alter in Jahren (Spannweite)	60,8*** ± 10,5 (22 – 80)	62,1 ± 10,5 (22 – 81)
Dauer seit ED PHA in Jahren	5,29*** ± 3,63	6,96 ± 3,63
Dauer seit ED Hypertonie in Jahren	18,5*** ± 11,2	20,1 ± 10,9
BMI in kg/m ²	29,1 ± 5,12	29,1 ± 5,25
Systolischer/diastolischer BD in mmHg	138/84* ± 17/11	132/81 ± 18/11
24h-BD Gesamt systolisch/diastolisch in mmHg	128/78 ± 11/8	128/78 ± 13/8
24h-BD tagsüber systolisch/diastolisch in mmHg	132/81 ± 12/9	131/81 ± 13/8
24h-BD nachts systolisch/diastolisch in mmHg	120/71 ± 15/10	120/71 ± 18/10
Anzahl antihypertensiver Medikamente	2,32* ± 1,99	2,60 ± 2,28
Na ⁺ im Serum in mmol/l	139 ± 2,75	139 ± 2,80
K ⁺ im Serum in mmol/l	4,19 ± 0,40	4,16 ± 0,34
Aldosteron im Serum in ng/l	240 ± 245	294 ± 381
Renin im Serum in ng/l	50,5 ± 105	81,5 ± 239
ARQ	23,0 ± 38,5	29,4 ± 55,1
GFR nach MDRD in ml/min	66,7 ± 17,8	68,0 ± 18,8

*Klinische und biochemische Parameter der 82 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (PHA) bei Visite V1 und 16,5 ± 3,82 Monate später bei Visite V2 (Kohorte 2). Die Daten sind als Mittelwert ± SD dargestellt. BMI: body mass index. BD: Blutdruck. ED: Erstdiagnose. GFR nach MDRD: glomeruläre Filtrationsrate nach Modification of Diet Renal Disease. Normale Bereiche in SI-Einheiten: Natrium 134-145 mmol/l; Kalium 3,4-5,2 mmol/l; ARQ (Aldosteron- Renin-Quotient) < 20. * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001 im Vergleich V1 zu V2. ESS: Epworth Schläfrigkeitsskala, höhere Werte entsprechen einer vermehrten Tagesschläfrigkeit.*

Tabelle 12: Einfluss auf die ESS in Kohorte 2 (Regressionsanalyse)

Variable	Unstandardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten β	Signifikanz
	Regressionskoeffizient β	Standardfehler		
Konstante	1,628	4,577		n.s.
24h-BD diastolisch	0,081	0,058	0,166	n.s.
Aldosteron im Serum	-0,005	0,002	-0,267	*
R ²	0,095			
Korrigiertes R ²	0,067			
F (df = 2 64)	3,351 *			
Ausgeschlossene Variablen	Geschlecht, Alter, BMI, BD-Dipverhalten, 24h-BD systolisch, Therapiegruppe			

*Multiple lineare Regressionsanalyse in Rückwärtselimination für die Epworth Schläfrigkeitsskala (ESS) in Kohorte 2 bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus. R²: Bestimmtheitsmaß, df: Freiheitsgrade. Signifikanzen: * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001, n.s.: nicht signifikant. BD: Blutdruck, BMI: body mass index.*

Vergleicht man nun die Patienten der Kohorte 1 vor Therapieeinleitung mit denen der Kohorte 2 in V1, so waren die Dauer von PHA und Hypertonie sowie das Durchschnittsalter erwartungsgemäß in Kohorte 2 deutlich höher als in Kohorte 1, die Nierenfunktion bei den älteren Patienten schlechter.

Die Blutdruckwerte waren bei Erstdiagnose in Kohorte 1 wesentlich höher als bei Kohorte 2, bei der wie bereits oben erwähnt die Blutdruckwerte bei V1 im Normbereich lagen und, um dies zu erreichen, wurden weniger Antihypertensiva benötigt. Das Kalium war im Verlauf bei Kohorte 2 höher und nicht mehr im unteren Normalbereich wie in Kohorte 1. Alle genannten Unterschiede sind jeweils signifikant. Während die ESS-Gesamtwerte prätherapeutisch noch durchschnittlich bei 9,58 Punkten (SD \pm 5,90) lagen, wurden bei V1 nur noch durchschnittlich 6,76 Punkte (SD \pm 3,78) im ESS beklagt. Diese Reduktion der ESS-Gesamtwerte in Kohorte 2 erreicht jedoch keine statistische Signifikanz (p = 0,151; vergleiche **Tabelle 13** und **Abbildung 4**). Eine vermehrte Tagesschläfrigkeit (EDS), im Sinne eines ESS-Wertes > 10, lag bei insgesamt 18,1% der Patienten beider Kohorten vor (hiervon bei ca. 14 % der Männer und 24 % der Frauen, χ^2 = 0,205). Die Verteilung der EDS auf die Kohorten stellt sich wie folgt dar: In Kohorte 1 konnten wir bei 33,3 % und in Kohorte 2 bei 15,9% der Studienteilnehmer eine EDS nachweisen. Die Häufigkeiten von Angsterkrankung, Depression, (prä-) diabetischer Stoffwechsellage, OSA sowie Nikotinabusus waren in beiden Gruppen etwa gleich. 44,1% der Studienteilnehmer hatten einen Diabetes mellitus Typ 2, in der Kohorte 1 waren es prätherapeutisch

20%. Bei Kohorte 1 waren 55,6 % (3 Patienten ohne Angabe), bei V1 in Kohorte 2 47,9 % der Patienten Non-Dipper (11 Patienten ohne Angabe). Der Unterschied zwischen beiden Kohorten war nicht signifikant.

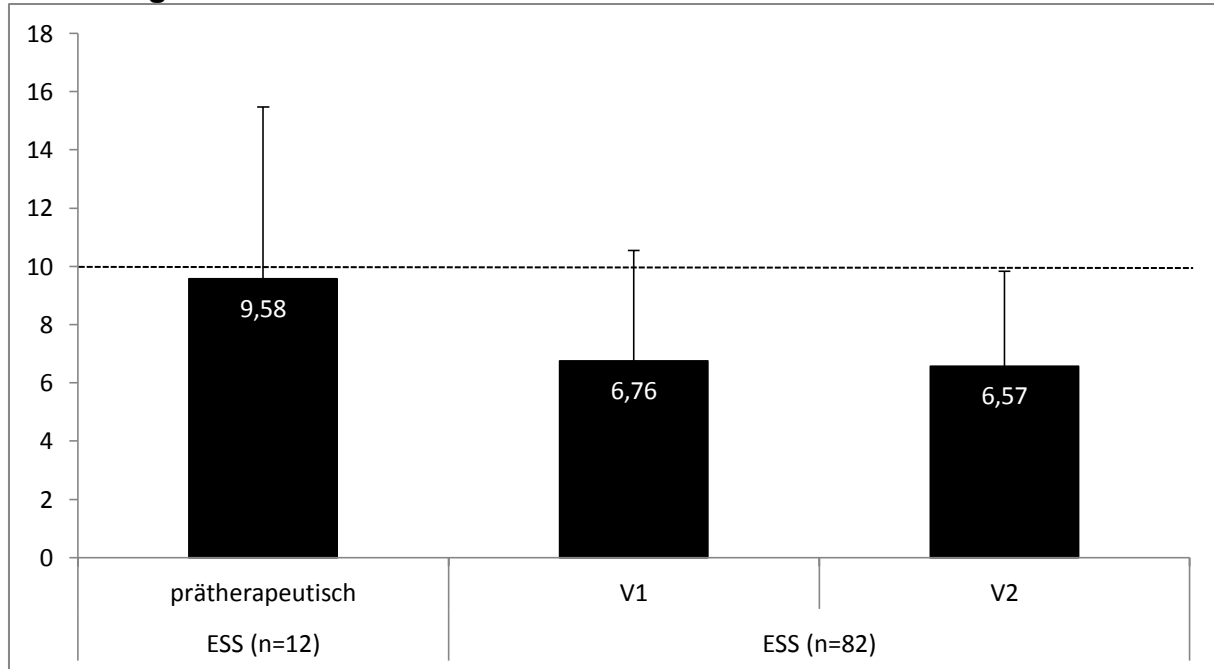
Tabelle 13: Klinische und biochemische Parameter für Subgruppe der ESS im Langzeitverlauf

	ESS	
	Prätherapeutisch	V1
ESS Gesamtwert	9,58 ± 5,90	6,76 ± 3,78
Anzahl n (weiblich / männlich)	12 (6/6)	82 (31/51)
Alter in Jahren (Spannweite)	48,4** ± 11,3 (30 – 66)	60,8 ± 10,5 (22 – 80)
Dauer seit ED PHA in Jahren	nichtzutreffend	5,29 ± 3,63
Dauer seit ED Hypertonie in Jahren	10,0* ± 10,4	18,5 ± 11,2
BMI in kg/m²	28,3 ± 5,4	29,1 ± 5,12
Systolischer/diastolischer BD in mmHg	152*/90 ± 22/8	138/84 ± 17/11
24h-BD Gesamt systolisch/diastolisch in mmHg	146***/93*** ± 9/7	128/78 ± 11/8
24h-BD tagsüber systolisch/diastolisch in mmHg	145*/**93 ± 11/8	132/81 ± 12/9
24h-BD nachts systolisch/diastolisch in mmHg	136**/84** ± 18/13	120/71 ± 15/10
Anzahl antihypertensiver Medikamente	3,6* ± 2	2,32 ± 1,99
Na⁺ im Serum in mmol/l	141 ± 2,68	139 ± 2,75
K⁺ im Serum in mmol/l	3,62** ± 0,65	4,19 ± 0,40
Aldosteron im Serum in ng/l	317 ± 308	240 ± 245
Renin im Serum in ng/l	3,51*** ± 2,63	50,5 ± 105
ARQ	136** ± 208	23,0 ± 38,5
GFR nach MDRD in ml/min	87,8*** ± 22,4	66,7 ± 17,8

Klinische und biochemische Parameter der 12 Patienten vor Einleiten eine Therapie (Kohorte 1) im Vergleich zu 82 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (PHA) seit 5,29 ± 3,63 Jahren bei Visite V1 (Kohorte 2). Die Daten sind als Mittelwert ± SD dargestellt. BMI: body mass index. BD: Blutdruck. ED: Erstdiagnose. GFR nach

MDRD: glomeruläre Filtrationsrate nach Modification of Diet Renal Disease. Normale Bereiche in SI-Einheiten: Natrium 134-145 mmol/l; Kalium 3,4-5,2 mmol/l; ARQ (Aldosteron- Renin-Quotient) < 20. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$ im Vergleich Kohorte 1 zu Kohorte 2. ESS: Epworth Schläfrigkeitsskala, höhere Werte entsprechen einer vermehrten Tagesschläfrigkeit.

Abbildung 4: ESS-Gesamtwerte im Verlauf



Epworth Schläfrigkeitsskala (ESS) bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus vor (prätherapeutisch, Kohorte 1) und nach Therapiebeginn (Visiten V1 5,29 ± 3,63 und V2 6,96 ± 3,63 Jahre nach Erstdiagnose des primären Hyperaldosteronismus der Kohorte 2). Höhere Werte bedeuten schlechtere Ergebnisse. ESS-Grenzwert >10 weist auf vermehrte Tagesschläfrigkeit hin. Mittelwert ± SD. Anzahl n.

3.2.2 Erschöpfungsneigung des GBB-24

Die 78 untersuchten Patienten unterschieden sich nicht von den 128 ausgeschlossenen Patienten in Alter, Geschlecht, der Verteilung zwischen Adrenaektomierten und medikamentös Behandelten sowie Häufigkeit des angegebenen Nikotinkonsums, OSA, Depression, Angsterkrankung und auch nicht in der Verteilung der (prä-) diabetischen Stoffwechsellage und dem Dip der 24h-Blutdruckmessung. Ein Unterschied war im systolischen Blutdruck nachts (der 24h-Messung) bei untersuchten Patienten zu verzeichnen mit 119 ± 16 mmHg niedriger als bei den Nicht-Untersuchten mit 125 ± 15 mmHg. Die weiteren klinischen und biochemischen Parameter wie Serumnatrium, Serumkalium, GFR, Aldosteron und

ARQ, die Blutdruckmessungen, Anzahl der Antihypertensiva und Dauer von Hypertonie und PHA waren nicht signifikant verschieden zwischen ein- und ausgeschlossenen Patienten.

Von den 78 Patienten, die den GBB-24 vollständig ausgefüllt haben, waren 33 weiblich und 46 männlich mit einem Durchschnittsalter von $60,1 \pm 10,4$ Jahren bei V1. Etwa 5,51 Jahre vor Studienbeginn wurde die Erstdiagnose eines PHA und ca. 19,5 Jahre vor V1 erstmals ein Hypertonus diagnostiziert. Die Visite V2 fand durchschnittlich nach etwa 17 Monaten statt. 32 Patienten waren adrenalectomiert (41,0%), 32 Patienten (41,0%) erhielten eine Spironolactonbehandlung und zwölf Probanden (15,4%) wurden mit Eplerenon therapiert. Bei einem dieser Patienten wurde im Verlauf Spironolacton in die Therapie aufgenommen und bei einem Probanden wurde Spironolacton abgesetzt, sodass jeweils zwei Studienteilnehmer (2,6%) bei V1 und V2 mit anderen Antihypertensiva behandelt wurden. Weitere klinische und biochemische Parameter sind in **Tabelle 14** dargestellt. Es sind keine signifikanten Unterschiede zwischen V1 und V2 für die Erschöpfungsneigung zu verzeichnen (GBB-24-Teilwert V1 $6,99 \pm 5,44$ vs. V2 $6,46 \pm 5,30$, $p = 0,202$), alterskorrigierte z-Werte zeigen jedoch eine signifikante Verbesserung von V1: $0,625 \pm 1,309$ zu V2: $0,434 \pm 1,275$ ($p = 0,048$) und auch im Vergleich zur prätherapeutischen Visite der Kohorte 1 mit einem z-Wert von $1,804 \pm 1,459$ sind die z-Werte der Erschöpfungsneigung deutlich niedriger ($p = 0,006$ für z-Wert, $p=0,024$ für GBB-24-Teilwert), d.h. es liegt eine hochsignifikant geringere Erschöpfungsneigung vor; vgl. **Abbildung 5** bzw. **Tabelle 15**. Bis auf die Häufigkeit von Depression (V1 mit 3 von 78 vs. 7 von 78 Patienten bei V2, $p = 0,046$) differieren die Komorbiditäten Angsterkrankung, (prä-) diabetische Stoffwechsellage, OSA und Nikotinabusus nicht zwischen V1 und V2, zwischen Kohorte 1 prätherapeutisch und Kohorte 2 mit V1 gab es keine Unterschiede in den genannten Komorbiditäten. In Kohorte 1 waren 60 % der Patienten Non-Dipper (4 Patienten ohne Angabe), während in Kohorte 2 38,8 % der Patienten als Non-Dipper eingestuft wurden (11 Patienten ohne Angabe), wobei der Unterschied nicht signifikant ist ($p = 0,208$).

Untersucht wurde weiterhin eine potentielle Korrelation zwischen alters- und geschlechtskontrolliertem Wert der Erschöpfungsneigung des GBB-24 (z-Wert) und jeweils der Dauer von Hypertonus und PHA, der Therapiegruppe, den Blutdruckwerten und Dip aus der 24h-Messung, BMI, Angsterkrankung, Depression, OSA, (prä-) diabetischer Stoffwechsellage, Nikotinkonsum, Aldosteron- und

Reninwerten. In V1 zeigten sich schwache Korrelationen ($\rho = 0,2$ bis $0,4$; $p < 0,05$) zwischen z-Wert und jeweils BMI, diastolischem Gesamt- bzw. Tagesblutdruckwert, OSA und Depression. Diese fanden sich in V2 nicht mehr; hier fiel eine leichte Korrelation mit der Angsterkrankung auf ($\rho = 0,305$, $p = 0,007$).

Die multiple lineare Regression mittels schrittweiser Rückwärtselimination erfolgte für die Variablen Serum-Aldosteron, Therapiegruppe (MRA, ADX oder andere Antihypertensiva), BMI sowie 24h-Blutdruck mit Dipverhalten. Das Modell mit diastolischem Blutdruck, BMI und Serum-Aldosteronwert (korrigiertes $R^2=0,084$; ANOVA $p=0,041$) zeigte als signifikanten Prädiktor lediglich den diastolischen Blutdruck auf ($p=0,043$). Wobei mit einem korrigierten $R^2=0,092$ und p-Wert der ANOVA von $0,02$ der BMI und diastolische Blutdruck als Einflussvariablen (d.h. Serumaldosteron wurde ausgeschlossen) das bessere Modell waren, auch hier war nur der diastolische Blutdruck signifikant. Alter und Geschlecht wurden aufgrund des bereits korrigierten z-Wertes nicht als Prädiktoren untersucht, vergleiche hierzu auch **Tabelle 16**.

Tabelle 14: Klinische und biochemische Parameter der Kohorte 2, Erschöpfungsneigung des GBB-24

Erschöpfungsneigung GBB-24		
	V1	V2
GBB-24 z-Wert	0,625* \pm 1,309	0,434 \pm 1,275
Anzahl n (weiblich / männlich)	78 (33/45)	
Alter in Jahren (Spannweite)	60,1*** \pm 10,4 (22 – 83)	61,5 \pm 10,5 (22 – 84)
Dauer seit ED PHA in Jahren	5,51*** \pm 3,91	7,25 \pm 3,90
Dauer seit ED Hypertonie in Jahren	19,5*** \pm 11,1	20,6 \pm 10,3
BMI in kg/m²	28,8 \pm 5,17	28,8 \pm 5,45
Systolischer/diastolischer BD in mmHg	138/84* \pm 16/10	134/81 \pm 19/12
24h-BD Gesamt systolisch/diastolisch in mmHg	129/79 \pm 13/8	128/79 \pm 13/8
24h-BD tagsüber systolisch/diastolisch in mmHg	133/82 \pm 13/9	131/81 \pm 13/8
24h-BD nachts systolisch/diastolisch in mmHg	119/71 \pm 16/10	121/71 \pm 18/10

Anzahl antihypertensiver Medikamente	2,14** ± 1,81	2,47 ± 1,95
Na ⁺ im Serum in mmol/l	139 ± 2,59	139,2 ± 3,12
K ⁺ im Serum in mmol/l	4,15 ± 0,41	4,11 ± 0,4
Aldosteron im Serum in ng/l	247 ± 241	305 ± 389
Renin im Serum in ng/l	39,3 ± 87,8	91,5 ± 284
ARQ	23,6 ± 35	28,4 ± 52
GFR nach MDRD in ml/min	67,4 ± 18,0	68,1 ± 17,5

*Klinische und biochemische Parameter der 78 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (PHA) bei Visite V1 und 17,1 ± 3,41 Monate später bei Visite V2 (Kohorte 2). Die Daten sind als Mittelwert ± SD dargestellt. BMI: body mass index. BD: Blutdruck. ED: Erstdiagnose. GFR nach MDRD: glomeruläre Filtrationsrate nach Modification of Diet Renal Disease. Normale Bereiche in SI-Einheiten: Natrium 134-145 mmol/l; Kalium 3,4-5,2 mmol/l; ARQ (Aldosteron-Renin-Quotient) < 20. * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001 im Vergleich V1 zu V2. GBB-24 z-Wert: alters- und geschlechtskorrigierter Wert der Erschöpfungsneigung der Kurzform des Gießener Beschwerdeboogens, höhere Werte entsprechen einer erhöhten Erschöpfungsneigung.*

Tabelle 15: Klinische und biochemische Parameter für Subgruppe des GBB-24 im Langzeitverlauf

Erschöpfungsneigung GBB-24		
	Prätherapeutisch	V1
GBB-24 z-Wert	1,804* ± 1,459	0,6247 ± 1,309
Anzahl n (weiblich / männlich)	14 (7/7)	78 (33/45)
Alter in Jahren (Spannweite)	48,1*** ± 10,6 (30 – 66)	60,1 ± 10,4 (22 – 83)
Dauer seit ED PHA in Jahren	nichtzutreffend	5,51 ± 3,91
Dauer seit ED Hypertonie in Jahren	9,69** ± 10,1	19,5 ± 11,1
BMI in kg/m²	28,4 ± 5,01	28,8 ± 5,17
Systolischer/diastolischer BD in mmHg	151*/91* ± 20/8	138/84 ± 16/10
24h-BD Gesamt systolisch/diastolisch in mmHg	149***/93*** ± 15/7	129/79 ± 13/8
24h-BD tagsüber systolisch/diastolisch in mmHg	149*/94*** ± 17/8	133/82 ± 13/9

24h-BD nachts systolisch/diastolisch in mmHg	139 ^{***} /85 ^{**} ± 21/13	119/71 ± 16/10
Anzahl antihypertensiver Medikamente	3,36 [*] ± 1,95	2,14 ± 1,81
Na⁺ im Serum in mmol/l	141 [*] ± 2,64	139 ± 2,59
K⁺ im Serum in mmol/l	3,46 ^{***} ± 0,74	4,15 ± 0,41
Aldosteron im Serum in ng/l	311 ± 281	247 ± 241
Renin im Serum in ng/l	3,35 ^{***} ± 2,38	39,3 ± 87,8
ARQ	128 ^{**} ± 190	23,6 ± 35
GFR nach MDRD in ml/min	88,2 ^{***} ± 20,6	67,4 ± 18,0

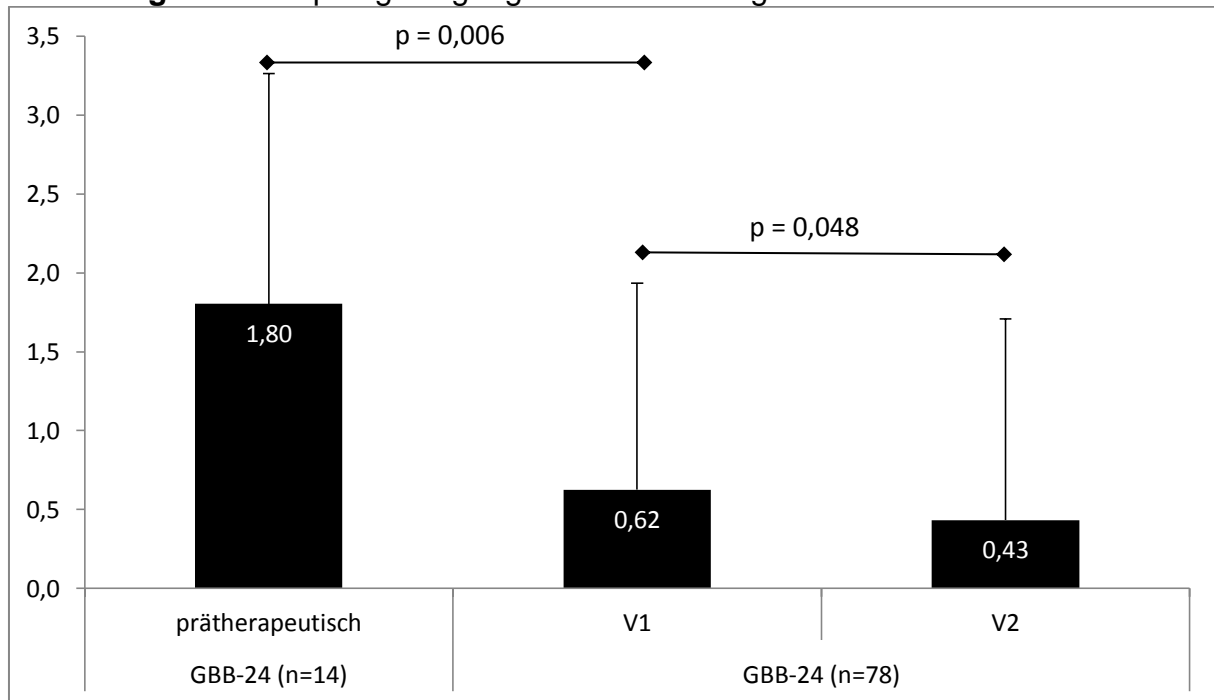
*Klinische und biochemische Parameter der Patienten vor (prätherapeutisch, Kohorte 1) im Vergleich zu Patienten unter Therapie mit primärem Hyperaldosteronismus (PHA) seit 5,51 ± 3,91 Jahren nach ED (Visite V1 der Kohorte 2). Die Daten sind als Mittelwert ± SD dargestellt. BMI: body mass index. BD: Blutdruck. ED: Erstdiagnose. GFR nach MDRD: glomeruläre Filtrationsrate nach Modification of Diet Renal Disease. Normale Bereiche in SI-Einheiten: Natrium 134-145 mmol/l; Kalium 3,4-5,2 mmol/l; ARQ (Aldosteron- Renin-Quotient) < 20. * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001 im Vergleich V1 zu V2. GBB-24 z-Wert: alters- und geschlechtskorrigierter Wert der Erschöpfungsneigung der Kurzform des Gießener Beschwerdebogens, höhere Werte entsprechen einer erhöhten Erschöpfungsneigung.*

Tabelle 16: Einfluss auf die Erschöpfungsneigung des GBB-24 in Kohorte 2 (Regressionsanalyse)

Variable	Unstandardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten β	Signifikanz
	Regressionskoeffizient β	Standardfehler		
Konstante	-4,186	1,639		*
BMI	0,049	0,035	0,175	n.s.
24h-BD diastolisch	0,042	0,020	0,257	*
R ²	0,121			
Korrigiertes R ²	0,092			
F (df = 2 61)	4,191 *			
Ausgeschlossene Variablen	BD-Dipverhalten, 24h-BD systolisch, Therapiegruppe			

*Multiple lineare Regressionsanalyse in Rückwärtselimination für die Erschöpfungsneigung der Kurzform des Gießener Beschwerdebogens (GBB-24) in Kohorte 2 bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus. R²: Bestimmtheitsmaß, df: Freiheitsgrade. Signifikanzen: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001, n.s.: nicht signifikant. BD: Blutdruck, BMI: body mass index.*

Abbildung 5: Erschöpfungsneigung GBB-24 im Langzeitverlauf



Erschöpfungsneigung des Gießener Beschwerdebogen (GBB-24) bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus vor (prätherapeutisch, Kohorte 1) und nach Therapiebeginn (Visite V1 5,51 ± 3,91 und V2 7,25 ± 3,90 Jahre nach Erstdiagnose des primären Hyperaldosteronismus der Kohorte 2). Höhere Werte bedeuten schlechtere Ergebnisse. Mittelwert ± SD, y-Achse: GBB-24 z-Werte sind alters- und geschlechtskorrigierte Werte, höhere Werte entsprechen einer erhöhten Erschöpfungsneigung. Anzahl n.

3.2.3 PSQI

Da der PSQI initial vorwiegend in Berlin ausgehändigt wurde, fand sich für diesen Fragebogen eine geringere Patientenzahl von 35 (hiervon 15 Frauen und 20 Männer), welche den PSQI vollständig ausfüllten und einen möglichst vollständigen Datensatz hatten. V2 wurde ca. 15 Monate nach V1 durchgeführt. Von den 35 Patienten waren bei Einschluss in diese Studie 13 Patienten adrenaletomiert (37,1%), jeweils zehn Patienten waren unter Spironolacton- und Eplerenon-Therapie (je 28,6%). Die übrigen zwei Patienten erhielten andere Antihypertensiva (5,7%). Bei zwei der 35 Patienten der PSQI-Gruppe erfolgte im Verlauf von Visite V1 zu V2 eine Umstellung, Spironolacton wurde einmal neu hinzugenommen und einmalig abgesetzt. Die beiden Patienten ohne MR-Antagonist und Adrenaletomie wurden entsprechend nicht in die Auswertung von der Behandlung mit MR-Antagonist im Vergleich zu ADX einbezogen.

Die Patienten erhielten ca. 4,78 Jahre vor V1 die Erstdiagnose eines PHA und ca. 20,7 Jahre vorher die Erstdiagnose einer arteriellen Hypertonie. Trotz deutlich erhöhtem BMI von 30,0 kg/m² war der Blutdruck im Durchschnitt im oberen Normbereich. In V2 wurden die Patienten mit signifikant mehr Antihypertensiva behandelt als in V1. Die Elektrolyte waren im Normbereich, die GFR war mit ca. 60 ml/min erniedrigt, aber weitestgehend stabil. Im Gesamt-Wert des PSQI konnten keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden (siehe hierzu auch **Tabelle 17**), der Grenzwert für schlechten Schlaf (5 Punkte) war in beiden Visiten überschritten. 71,4% aller Patienten hatten in V1 und 68,6% aller Patienten bei V2 einen Gesamtwert ≥ 5 .

Es gab keinen signifikanten Unterschied im Dip-Verhalten des 24h-Blutdruckes, d.h. Dipper und Non-Dipper unterschieden sich nicht wesentlich in ihrer Schlafqualität. Der PSQI-Wert von Non-Dippern lag bei $6,76 \pm 3,73$ (n = 21), der von Dippern bei $6,78 \pm 3,73$ (n = 9, p = 0,929).

Es zeigte sich eine hochsignifikante negative Korrelation ($\rho = -0,481$, p = 0,003) zwischen PSQI-Gesamtwert und dem Geschlecht (in V1 und V2), siehe hierzu Abschnitt 3.2.5.2 (Geschlechtsspezifische Unterschiede im PSQI), d.h. Frauen hatten einen schlechteren Gesamtwert. Eine Korrelation zwischen PSQI und jeweils Alter, Dauer von Hypertonus und PHA, Therapiegruppe, Blutdruckwerten einschließlich nächtlicher Blutdruckabsenkung in der 24h-Messung, BMI, Angsterkrankung, Depression, OSA, (prä-) diabetischer Stoffwechsellage, Nikotinkonsum, Aldosteron- und Reninwerten gab es in V1 nicht. In V2 sahen wir jedoch eine signifikante negative Korrelation (ρ je ca. -0,4 bis -0,5, p < 0,05) zwischen dem PSQI-Wert und dem diastolischem Blutdruckwert im Gesamt- und Tagesdurchschnitt sowie zwischen PSQI-Wert und nächtlicher Blutdruckabsenkung. Außerdem stellten wir eine positive Korrelation zwischen PSQI-Wert und Angsterkrankung fest ($\rho = 0,404$; p = 0,016).

Die multiple Regressionsanalyse für den PSQI-Wert als abhängige Variable ergab für das Modell mit den Einflussfaktoren Geschlecht, systolischer und diastolischer 24h-Blutdruckwert das höchste korrigierte R² mit R²=0,199 und p(Regression)=0,049. Hierbei waren das Geschlecht ($\beta=-3,174$; p=0,049) und der 24h-Blutdruck systolisch ($\beta=-0,191$; p=0,038) signifikante Prädiktoren (siehe **Tabelle 18**). D.h. weibliche Patienten haben – wie bereits oben erwähnt – einen höheren PSQI-Wert und wie auch bei der Korrelation war eine Bluterniedrigung mit einem Anstieg des PSQI-Wertes und somit schlechterer Schlafqualität verbunden.

Im Vergleich zu den 169 nicht untersuchten Patienten gab es keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung, bei Alter, Blutdruck, beim Dip des 24h-Blutdruckes, Anzahl an Antihypertensiva und BMI. Biochemisch war lediglich die GFR bei analysierten signifikant niedriger mit $62,8 \pm 18$ ml/min im Vergleich zu $72,8 \pm 23,0$ ml/min bei nicht-analysierten Patienten. In der Verteilung zwischen operierten und nicht operierten Patienten, Nikotinkonsums, Angsterkrankung und Depression bestanden keine signifikanten Unterschiede. In die Analyse eingeschlossene Patienten hatten jedoch mit 55,6% häufiger einen DMT2 bekannt als ausgeschlossene Patienten. Bei diesen war lediglich in 26% DMT2 diagnostiziert.

Tabelle 17: Klinische und biochemische Parameter der Kohorte 2, PSQI

PSQI	V1	V2
PSQI Gesamtwert	$6,97 \pm 4,2$	$6,86 \pm 4,11$
Anzahl n (weiblich / männlich)	35 (15/20)	
Alter in Jahren (Spannweite)	$59,4^{***} \pm 11,4$ (22 – 75)	$60,7 \pm 11,5$ (22 – 77)
Dauer seit ED PHA in Jahren	$4,78^{***} \pm 3,86$	$6,83 \pm 3,93$
Dauer seit ED Hypertonie in Jahren	$20,7^{**} \pm 13$	$21,8 \pm 11,9$
BMI in kg/m²	$30,0 \pm 5,25$	$30,1 \pm 5,36$
Systolischer/diastolischer BD in mmHg	$136/83 \pm 16/10$	$125/76^* \pm 12/10$
24h-BD Gesamt systolisch/diastolisch in mmHg	$128/79 \pm 11/8$	$130/80 \pm 13/9$
24h-BD tagsüber systolisch/diastolisch in mmHg	$132/82 \pm 14/9$	$133/83 \pm 13/7$
24h-BD nachts systolisch/diastolisch in mmHg	$118/70 \pm 15/11$	$123/72 \pm 20/10$
Anzahl antihypertensiver Medikamente	$2,91^{**} \pm 2,11$	$3,43 \pm 2,37$
Na⁺ im Serum in mmol/l	$140 \pm 2,37$	$140 \pm 2,88$
K⁺ im Serum in mmol/l	$4,19 \pm 0,44$	$4,09 \pm 0,49$
Aldosteron im Serum in ng/l	281 ± 295	380 ± 509
Renin im Serum in ng/l	$42,2 \pm 69,1$	$83,8 \pm 182$
ARQ	$39,4 \pm 58,2$	$36 \pm 72,8$

GFR nach MDRD in ml/min	62,8 ± 18	60,4 ± 17,2
-------------------------	-----------	-------------

*Klinische und biochemische Parameter der 35 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (PHA) bei Visite V1 und 14,9 ± 2,43 Monate später bei Visite V2 (Kohorte 2). Die Daten sind als Mittelwert ± SD dargestellt. BMI: body mass index. BD: Blutdruck. ED: Erstdiagnose. GFR nach MDRD: glomeruläre Filtrationsrate nach Modification of Diet Renal Disease. Normale Bereiche in SI-Einheiten: Natrium 134-145 mmol/l; Kalium 3,4-5,2 mmol/l; ARQ (Aldosteron- Renin-Quotient) < 20. * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001 im Vergleich V1 zu V2. PSQI: Pittsburgh Schlafqualitätsindex, höhere Werte entsprechen schlechterer Ergebnisse, PSQI-Grenzwert ≥ 5 weist auf schlechte Schlafqualität hin.*

Tabelle 18: Einfluss auf den PSQI in Kohorte 2 (Regressionsanalyse)

Variable	Unstandardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten β	Signifikanz
	Regressionskoeffizient β	Standardfehler		
Konstante	16,107	8,905		n.s.
Geschlecht	-3,174	1,524	-0,380	*
24h-BD systolisch	-0,207	0,089	-0,564	*
24h-BD diastolisch	0,262	0,142	0,480	n.s.
R ²	0,295			
Korrigiertes R ²	0,199			
F-Wert (df =3 22)	3,069 *			
Ausgeschlossene Variablen	BMI, BD-Dipverhalten, Therapiegruppe, Aldosteron im Serum, Alter			

*Multiple lineare Regressionsanalyse in Rückwärtselimination für den Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) in Kohorte 2 bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus. R²: Bestimmtheitsmaß, df: Freiheitsgrade. Signifikanzen: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001, n.s.: nicht signifikant. BD: Blutdruck, BMI: body mass index.*

Für die weitere Analyse wurden alle Patienten, die vor Einleitung einer Therapie den PSQI ausfüllten untersucht, auch wenn noch keine Folgevisite stattfand, um eine größtmögliche Patientenzahl im PSQI zu erreichen. Dies ist ein Unterschied zu den vorherigen Untersuchungen bei ESS und GBB-24. In der Analyse der Kohorte 2 als repräsentative „Follow-up Kohorte“ der prätherapeutischen Kohorte 1 waren die Patienten der Kohorte 2 entsprechend signifikant älter und hatten seit längerer Zeit einen Bluthochdruck. Der Blutdruck war jedoch bei Patienten der Kohorte 2 besser eingestellt und die Kaliumwerte lagen im Normbereich. Das Verhältnis zwischen Männern und Frauen sowie der BMI waren jedoch nicht signifikant verschieden zwischen Kohorte 1 und 2. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gesamt-PSQI-Werten im Verlauf aufgezeigt werden, dabei sahen wir erneut

durchgängig hohe PSQI-Werte über dem Cut-off von 5, welche auf eine schlechte Schlafqualität hindeuten. Für weitere Informationen bzw. einen Überblick siehe **Tabelle 19** und **Abbildung 6**.

Angsterkrankung, (prä-) diabetische Stoffwechsellage und OSA waren nicht verschieden häufig, dagegen sahen wir einen Unterschied zwischen Depression (Kohorte 1 mit 9 von 41 Patienten und 1 von 35 Patienten bei Kohorte 2, $p = 0,015$) und soweit bekannt auch beim Nikotinabusus. In Kohorte 1 gaben 13 von 41 Patienten und soweit bekannt 1 von 25 Patienten in Kohorte 2 (10 fehlend) an regelmäßig zu rauchen ($p = 0,008$). 30 % der Patienten in Kohorte 1 (11 Patienten ohne Angabe) hatten eine physiologische nächtliche Blutdruckabsenkung, und sogar 57,1 % hatten in Kohorte 2 einen regelrechten Dip (7 Patienten ohne Angabe). Es handelt sich um einen signifikanten Unterschied ($p = 0,039$), d.h. in Kohorte 2 waren weniger Non-Dipper als in Kohorte 1 bei Patienten vor Einleiten einer Therapie.

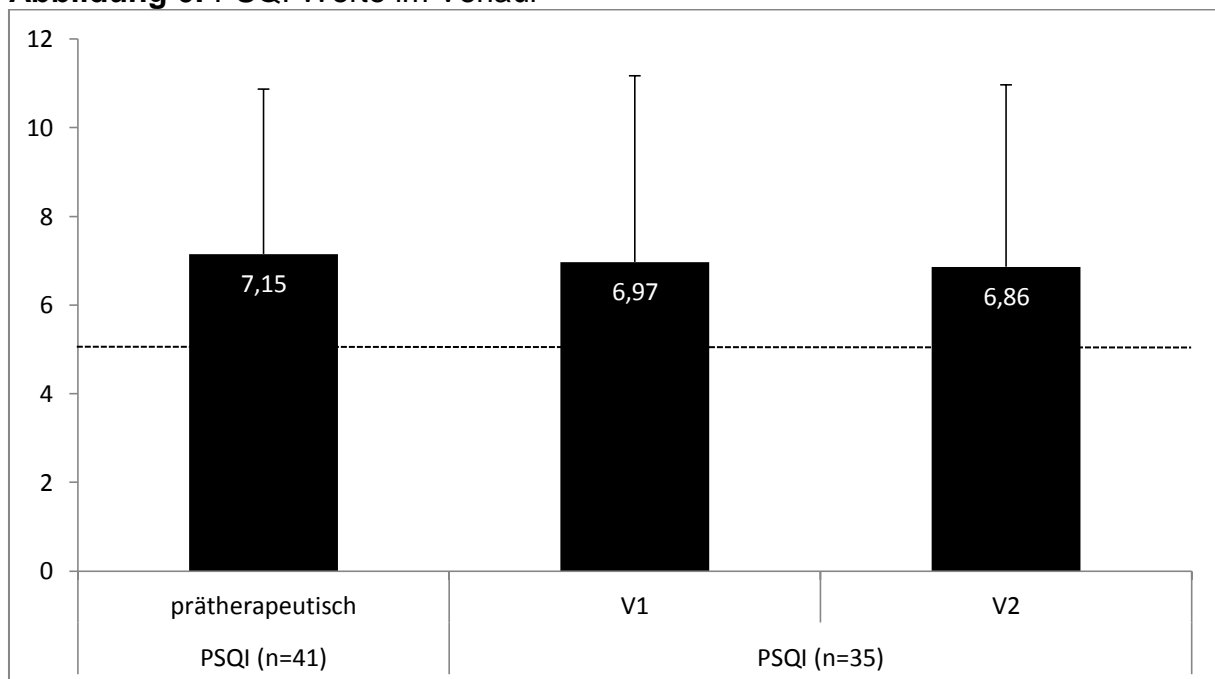
Tabelle 19: Klinische und biochemische Parameter für Subgruppe des PSQI im Langzeitverlauf

	PSQI	
	Prätherapeutisch	V1
PSQI Gesamtwert	7,15 ± 3,72	6,97 ± 4,2
Anzahl n (weiblich / männlich)	41 (15/26)	35 (15/20)
Alter in Jahren (Spannweite)	50,6** ± 11,6 (29 – 78)	59,4 ± 11,4 (22 – 75)
Dauer seit ED PHA in Jahren	nichtzutreffend	4,78 ± 3,86
Dauer seit ED Hypertonie in Jahren	9,49*** ± 10,5	20,7 ± 13
BMI in kg/m²	28,5 ± 5,22	30,0 ± 5,25
Systolischer/diastolischer BD in mmHg	150**/92** ± 19/14	136/83 ± 16/10
24h-BD Gesamt systolisch/diastolisch in mmHg	150***/93*** ± 18/13	128/79 ± 11/8
24h-BD tagsüber systolisch/diastolisch in mmHg	151***/96*** ± 18/12	132/82 ± 14/9
24h-BD nachts systolisch/diastolisch in mmHg	143***/90*** ± 21/13	118/70 ± 15/11
Anzahl antihypertensiver Medikamente	2,13 ± 1,49	2,91 ± 2,11
Na⁺ im Serum in mmol/l	141 ± 2,98	140 ± 2,37

K⁺ im Serum in mmol/l	3,22*** ± 0,53	4,19 ± 0,44
Aldosteron i. Serum in ng/l	313 ± 238	281 ± 295
Renin im Serum in ng/l	14,6*** ± 52,7	42,2 ± 69,1
ARQ	164*** ± 244	39,4 ± 58,2
GFR nach MDRD in ml/min	84,5*** ± 16,5	62,8 ± 18

*Klinische und biochemische Parameter bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (PHA) vor (alle prätherapeutischen Patienten im Conn-Register) und nach Therapiebeginn 4,78 ± 3,86 Jahren nach ED PHA (Visite V1 der Kohorte 2). Die Daten sind als Mittelwert ± SD dargestellt. BMI: body mass index. BD: Blutdruck. ED: Erstdiagnose. GFR nach MDRD: glomeruläre Filtrationsrate nach Modification of Diet Renal Disease. Normale Bereiche in SI-Einheiten: Natrium 134-145 mmol/l; Kalium 3,4-5,2 mmol/l; ARQ (Aldosteron- Renin-Quotient) < 20. * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001 im Vergleich V1 zu V2. PSQI: Pittsburgh Schlafqualitätsindex, höhere Werte bedeuten schlechtere Ergebnisse. PSQI-Grenzwert ≥ 5 weist auf schlechte Schlafqualität hin.*

Abbildung 6: PSQI-Werte im Verlauf



Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus vor (prätherapeutisch, Kohorte 1) und nach Therapiebeginn (Visite V1 4,78 ± 3,86 und V2 6,83 ± 3,93 Jahre nach Erstdiagnose des primären Hyperaldosteronismus der Kohorte 2). Höhere Werte bedeuten schlechtere Ergebnisse. PSQI-Grenzwert ≥ 5 weist auf schlechte Schlafqualität hin. Mittelwert ± SD. Anzahl n.

3.2.4 Vergleich der Therapieregime ADX und MRA der Kohorte 2

Hinsichtlich der Therapie mit einem MR-Antagonisten im Vergleich zur Adrenalektomiegruppe konnten keine Unterschiede in den Ergebnissen der drei Fragebögen festgestellt werden, ebenso nicht in der Untersuchung zwischen den MR-Antagonisten Spironolacton und Eplerenon.

3.2.4.1 ESS

Die Verteilung für Patienten mit vollständigem ESS war die Folgende: Spironolacton wurde mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von $72,2 \pm 25,9$ mg/d (Spannweite 50 – 240 mg/d, n=31) und Eplerenon mit $87,5 \pm 48,3$ mg/d (Spannweite 25 – 200 mg/d, n=12) bei V1 eingenommen. In V2 wechselte ein Patient von Spironolacton auf Eplerenon. Somit wurden zum Zeitpunkt der V2 30 Patienten mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von $69,2 \pm 47,2$ mg/d Spironolacton (Spannweite 25 – 200 mg/d) und 13 Patienten mit $92,3 \pm 60,7$ mg/d Eplerenon (Spannweite 25 – 200 mg/d) behandelt. Jeweils 4 der Patienten unter Spironolacton und Eplerenon hatten eine OSA, die ESS-Werte differierten jedoch nicht im Vergleich zu den anderen Patienten mit MRA ohne OSA (ESS-Wert OSA $6,13 \pm 4,26$ vs. keine OSA $6,20 \pm 3,27$; $p = 0,963$).

Patienten, die mit einem MR-Antagonisten behandelt wurden, hatten vergleichbare Blutdruck-, BMI- und Kaliumwerte, jedoch höhere Aldosteronwerte (362 ± 260 versus $98,1 \pm 113$ ng/l; $p < 0,001$) und zumindest in V2 auch signifikant höhere Reninwerte ($81,7 \pm 196$ vs. $90,6 \pm 283$ ng/l, $p = 0,016$) und einen größeren ARQ ($34,3 \pm 48,4$ versus $9,72 \pm 13,5$; $p = 0,001$) als Patienten, welche adrenaletomiert wurden (ausführlicher Überblick siehe **Tabelle 20**).

Die Aldosteronwerte, Reninwerte und der ARQ veränderten sich innerhalb der jeweiligen Therapie-Gruppe nicht signifikant. Patienten unter MR-Antagonistentherapie mussten mehr Antihypertensiva einnehmen und hatten hiermit einen tendenziell höheren Blutdruck als adrenaletomierte Patienten. Die ESS-Werte zeigten keinen signifikanten Unterschied und lagen in beiden Gruppen im Schnitt unter dem Grenzwert von 10 für vermehrte Tagesschläfrigkeit. Des Weiteren gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezüglich der Häufigkeit

von Angsterkrankung, Depression, (prä-) diabetischer Stoffwechsellage und OSA sowie Nikotinabusus. Es bestand kein Unterschied im Dip-Verhalten beim Blutdruck bei beiden Visiten.

Tabelle 20: Klinische und biochemische Parameter ADX versus MRA, ESS der Kohorte 2

ESS	V1		V2	
	ADX	MRA	ADX	MRA
ESS Gesamtwert	7,43 ± 4,00	6,19 ± 3,42	6,60 ± 3,27	6,47 ± 2,88
Anzahl n (weiblich / männlich)	35 (20/15)	43 (9/34)	35 (20/15)	43 (9/34)
Alter in Jahren (Spannweite)	58,3* ± 9,77 (34 – 75)	63,1 ± 10,8 (22 – 80)	59,8* ± 9,8 (36 – 77)	64,3 ± 11 (22 – 81)
Dauer seit ED PHA in Jahren	4,58 ± 2,91	5,69 ± 4,07	6,34 ± 3,09	7,43 ± 3,97
Dauer seit ED Hypertonie in Jahren	17 ± 10,2	20,6 ± 12,0	18,2 ± 9,69	22,6 ± 11,9
BMI in kg/m ²	28,6 ± 5,26	29,7 ± 5,13	28,7 ± 5,58	29,6 ± 5,07
Systolischer/diastolischer BD in mmHg	138/85 ± 18/12	138/83 ± 14/9	130/83 ± 20/13	131/78 ± 15/9
24h-BD Gesamt systolisch/diastolisch in mmHg	126/79 ± 12/8	130/78 ± 11/7	130/80 ± 14/9	127/78 ± 13/8
24h-BD tagsüber systolisch/diastolisch in mmHg	129/81 ± 11/9	134/81 ± 12/9	133/83 ± 13/10	130/80 ± 13/8
24h-BD nachts systolisch/diastolisch in mmHg	116/70 ± 16/11	122/72 ± 14/10	121/72 ± 18/10	121/71 ± 19/11
Anzahl antihypertensiver Medikamente	1,94* ± 2	2,67 ± 1,95	2,40 ± 2,53	2,86 ± 2,09
Na ⁺ im Serum in mmol/l	140 ± 2,07	139 ± 3,22	139 ± 2,71	139 ± 2,99
K ⁺ im Serum in mmol/l	4,22 ± 0,37	4,20 ± 0,43	4,19 ± 0,29	4,16 ± 0,4
Aldosteron im Serum in ng/l	98,1*** ± 113	362 ± 260	68,5*** ± 36,0	498 ± 435
Renin im Serum in ng/l	27,3 ± 42,1	68,8 ± 135	81,7* ± 196	90,6 ± 283
ARQ	9,72** ± 13,5	34,3 ± 48,4	10,9** ± 19,1	41,6 ± 66,4
GFR nach MDRD in ml/min	66,4 ± 20,7	66,5 ± 15,9	66,5 ± 21,7	67,2 ± 15,5

Klinische und biochemische Parameter der Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (PHA) nach ADX (Adrenalektomie) und unter Therapie mit

MRA (Mineralokortikoidantagonist) bei Visite V1 und durchschnittlich $16,6 \pm 3,89$ Monate später bei Visite V2 (Kohorte 2). Die Daten sind als Mittelwert \pm SD dargestellt. BMI: body mass index. BD: Blutdruck. ED: Erstdiagnose. GFR nach MDRD: glomeruläre Filtrationsrate nach Modification of Diet Renal Disease. Normale Bereiche in SI-Einheiten: Natrium 134-145 mmol/l; Kalium 3,4-5,2 mmol/l; ARQ (Aldosteron- Renin-Quotient) < 20 . * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$ im Vergleich V1 zu V2. ESS: Epworth Schläfrigkeitsskala, höhere Werte entsprechen einer vermehrten Tagesschläfrigkeit.

3.2.4.2 GBB-24

Von den 44 in V1 mit MR-Antagonisten Behandelten erhielten 32 Patienten Spironolacton mit einer mittleren Tagesdosis von $71,0 \pm 58,1$ mg/d (Spannweite 25 – 240 mg/d). Die restlichen 12 Patienten erhielten Eplerenon mit einer Tagesdosis von $91,7 \pm 51,5$ mg/d (Spannweite 25 – 200 mg/d).

Zwischen V1 und V2 wurde bei einem Patienten Spironolacton aufgenommen und bei einem weiteren abgesetzt, sodass insgesamt weiterhin 32 Patienten mit Spironolacton (Tagesdosis $71,1 \pm 52,4$ mg/d; Spannweite 25 – 200 mg/d) und 12 Patienten mit Eplerenon therapiert (Tagesdosis $93,8 \pm 61,4$ mg/d; Spannweite 25 – 200 mg/d) wurden.

Die klinischen und paraklinischen Parameter wurden in **Tabelle 21** dargestellt. Die systolischen Blutdruckwerte und Anzahl an Antihypertensiva waren in der MR-Antagonisten-Gruppe etwas höher als in der ADX-Gruppe. Elektrolyte und GFR waren nicht signifikant verschieden.

Wie auch für die Patienten der ESS-Subgruppe beschrieben, sahen wir auch hier signifikant höhere Aldosteronwerte, ARQ und zumindest auch in V2 signifikant höhere Reninwerte unter MRA-Therapie als nach ADX. Die Aldosteronwerte und ARQ veränderten sich innerhalb der ADX- wie auch der MRA-Gruppe nicht signifikant. Jeweils 4 der insgesamt 44 MRA-Patienten hatten eine OSA. Eine Korrelation zwischen OSA und ESS fanden wir nicht, der ESS-Wert war auch nicht signifikant verschieden zwischen Patienten mit und ohne OSA.

Wir sahen auch für die Erschöpfungsneigung für alterskorrigierte z-Werte keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die Häufigkeiten der Komorbiditäten Angsterkrankung, Depression, (prä-) diabetische Stoffwechsellaage, OSA sowie der Nikotinabusus waren nicht signifikant verschieden. Es bestand kein Unterschied bei der nächtlichen Blutdruckabsenkung bei beiden Visiten.

Tabelle 21: Klinische und biochemische Parameter ADX versus MRA, Erschöpfungsneigung des GBB-24 der Kohorte 2

Erschöpfungsneigung GBB-24	V1		V2	
	ADX	MRA	ADX	MRA
GBB z-Wert	0,567 ± 1,146	0,636 ± 1,346	0,387 ± 1,155	0,432 ± 1,375
Anzahl n (weiblich / männlich)	32 (20/12)	44 (11/33)	32 (20/12)	44 (11/33)
Alter in Jahren (Spannweite)	57,8 ± 9,77 (41 – 75)	62,1 ± 10,6 (22 – 83)	59,3 ± 9,76 (43 – 77)	63,2 ± 11,1 (22 – 84)
Dauer seit ED PHA in Jahren	5,26 ± 3,86	5,70 ± 4,03	7,03 ± 3,93	7,54 ± 3,92
Dauer seit ED Hypertonie in Jahren	18,0 ± 10,7	20,9 ± 11,4	18,7 ± 9,63	22,3 ± 10,7
BMI in kg/m ²	28,0 ± 5,12	29,4 ± 5,23	28,3 ± 5,64	29,2 ± 5,35
Systolischer/diastolischer BD in mmHg	136/85 ± 18/10	139/83 ± 15/10	132/86 ± 19/10	134/77 ± 18/12
24h-BD Gesamt systolisch/diastolisch in mmHg	125*/79 ± 13/8	132/79 ± 12/7	130/81 ± 14/8	126/77 ± 12/8
24h-BD tagsüber systolisch/diastolisch in mmHg	129*/81 ± 12/9	137/82 ± 13/9	133/84* ± 14/8	129/79 ± 12/8
24h-BD nachts systolisch/diastolisch in mmHg	114*/70 ± 17/11	123/72 ± 14/10	121/73 ± 18/10	121/70 ± 18/10
Anzahl antihypertensiver Medikamente	1,47** ± 1,34	2,64 ± 1,94	1,84* ± 1,65	2,93 ± 2,02
Na ⁺ im Serum in mmol/l	139 ± 1,97	139 ± 2,96	140 ± 2,71	139 ± 3,42
K ⁺ im Serum in mmol/l	4,22 ± 0,36	4,13 ± 0,43	4,19 ± 0,32	4,07 ± 0,44
Aldosteron im Serum in ng/l	93,9*** ± 85,1	354 ± 259	72,3*** ± 37,7	491 ± 441
Renin im Serum in ng/l	20,1 ± 20,9	50,3 ± 110	95,3* ± 294	93,2 ± 286
ARQ	10,2** ± 14,1	32,5 ± 42	11,9** ± 19,8	36,9 ± 60,4
GFR nach MDRD in ml/min	69,2 ± 21,7	66,1 ± 15,4	68,9 ± 20,4	67,4 ± 15,5

Klinische und biochemische Parameter der Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (PHA) nach ADX (Adrenalektomie) und unter Therapie mit MRA (Mineralokortikoidantagonist) bei Visite V1 und durchschnittlich 17,1 ± 4,32 Monate später bei Visite V2 (Kohorte 2). Die Daten sind als Mittelwert ± SD dargestellt. BMI: body mass index. BD: Blutdruck. ED: Erstdiagnose. GFR nach MDRD: glomeruläre Filtrationsrate nach Modification of Diet Renal Disease. Normale Bereiche in SI-Einheiten: Natrium 134-145 mmol/l; Kalium 3,4-5,2 mmol/l; ARQ

*(Aldosteron- Renin-Quotient) < 20. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$ im Vergleich V1 zu V2. GBB-24 z-Wert: alters- und geschlechtskorrigierter Wert der Erschöpfungsneigung der Kurzform des Gießener Beschwerdebogens, höhere Werte entsprechen einer erhöhten Erschöpfungsneigung.*

3.2.4.3 PSQI

Von den 20 in V1 mit MR-Antagonisten Behandelten erhielten 10 Patienten Spironolacton mit einer mittleren Tagesdosis von $69,0 \pm 64,5$ mg/d (Spannweite 25 – 240 mg/d). Die übrigen 10 Patienten erhielten Eplerenon mit einer Tagesdosis von $92,5 \pm 48,7$ mg/d (Spannweite 25 – 200 mg/d).

In V2 hatte ein Patient von Spironolacton zu einem anderen Antihypertensivum gewechselt, bei einem weiteren wurde Spironolacton neu angesetzt (zuvor kein MRA), somit hatten weiterhin 10 Patienten Spironolacton (Tagesdosis $70,0 \pm 43,8$ mg/d; Spannweite 25 – 150 mg/d) und 10 Patienten wurden mit Eplerenon therapiert (Tagesdosis $105 \pm 61,0$ mg/d; Spannweite 25 – 200 mg/d). Auch in der PSQI-Teilkohorte waren die Blutdruckwerte (insbesondere systolisch) unter MR-Antagonist mit tendenziell mehr Antihypertensiva deutlich höher als nach ADX in V1, in der Folgevisite glichen sich beide an.

Die Aldosteronwerte wie auch der ARQ blieben für beide Visiten deutlich höher unter einem MR-Antagonisten als nach Adrenalektomie, die Reninwerte waren jedoch nicht signifikant verschieden. Im Verlauf von V1 zu V2 blieben Aldosteron-, Reninwerte und ARQ innerhalb der Therapiegruppe ADX bzw. MRA jeweils auf einem ähnlichen Niveau.

Die PSQI-Werte waren hier zwar nicht signifikant verschieden zwischen beiden Gruppen, lagen jedoch für beide Visiten über dem Grenzwert von 5. Somit waren beide Therapiegruppen als schlechte Schläfer zu bewerten (siehe auch **Tabelle 22**). Unterschiede in der Häufigkeit von Nikotinabusus, Angsterkrankung, Depression, (prä-) diabetischer Stoffwechsellage und OSA bestanden nicht. Es bestand kein Unterschied im nächtlichen Blutdruck-Dip bei beiden Visiten.

Tabelle 22: Klinische und biochemische Parameter ADX versus MRA, PSQI der Kohorte 2

PSQI	V1		V2	
	ADX	MRA	ADX	MRA
PSQI Gesamtwert	7,15 ± 3,91	6,85 ± 4,49	6,85 ± 3,46	6,60 ± 4,54
Anzahl n (weiblich / männlich)	13 (8/5)	20 (5/15)	13 (8/5)	20 (6/14)
Alter in Jahren (Spannweite)	59,9 ± 10,9 (34 – 71)	59,6 ± 12,1 (22 – 75)	61,3 ± 10,7 (36 – 72)	59,9 ± 12,8 (22 – 77)
Dauer seit ED PHA in Jahren	4,00 ± 2,65	5,27 ± 4,67	6,11 ± 2,85	7,29 ± 4,53
Dauer seit ED Hypertonie in Jahren	23,0 ± 11,8	19,7 ± 14,2	22,8 ± 7,30	21,7 ± 14,3
BMI in kg/m²	28,9 ± 5,56	30,9 ± 5,16	29,2 ± 5,80	30,1 ± 4,94
Systolischer/diastolischer BD in mmHg	130/80 ± 16/13	139/84 ± 15/8	123/75 ± 15/13	127/77 ± 10/9
24h-BD Gesamt systolisch/diastolisch in mmHg	121*/75* ± 9/7	131/81 ± 11/8	130/79 ± 11/8	130/79 ± 14/8
24h-BD tagsüber systolisch/diastolisch in mmHg	125*/78 ± 9/7	135/84 ± 14/11	134/84 ± 12/8	132/82 ± 13/8
24h-BD nachts systolisch/diastolisch in mmHg	109*/64* ± 13/8	124/74 ± 14/12	117/69 ± 14/8	126/73 ± 23/12
Anzahl antihypertensiver Medikamente	2,46 ± 2,50	3,30 ± 1,78	2,92 ± 2,93	3,55 ± 1,99
Na⁺ im Serum in mmol/l	140 ± 1,84	140 ± 2,70	140 ± 2,61	140 ± 3,14
K⁺ im Serum in mmol/l	4,39 ± 0,47	4,12 ± 0,37	4,22 ± 0,33	4,09 ± 0,48
Aldosteron im Serum in ng/l	75,5*** ± 49,7	418 ± 318	60,9*** ± 33,0	624 ± 573
Renin im Serum in ng/l	44,8 ± 60,2	30,8 ± 60,2	169 ± 280	35,6 ± 39,9
ARQ	5,69** ± 5,91	64 ± 67,8	3,84*** ± 3,84	59,3 ± 91,2
GFR nach MDRD in ml/min	58,1 ± 21,4	65,5 ± 16,1	53* ± 17,0	65,8 ± 15,6

Klinische und biochemische Parameter der Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (PHA) nach ADX (Adrenalektomie) und unter Therapie mit MRA (Mineralokortikoidantagonist) bei Visite V1 und durchschnittlich 14,9 ± 2,43 Monate später bei Visite V2 (Kohorte 2). Die Daten sind als Mittelwert ± SD dargestellt. BMI: body mass index. BD: Blutdruck. ED: Erstdiagnose. GFR nach MDRD: glomeruläre Filtrationsrate nach Modification of Diet Renal Disease. Normale Bereiche in SI-Einheiten: Natrium 134-145 mmol/l; Kalium 3,4-5,2 mmol/l; ARQ

(Aldosteron- Renin-Quotient) < 20. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$ im Vergleich V1 zu V2. PSQI: Pittsburgh Schlafqualitätsindex, höhere Werte bedeuten schlechtere Ergebnisse. PSQI-Grenzwert ≥ 5 weist auf schlechte Schlafqualität hin.

3.2.5 Geschlechtsspezifische Unterschiede

3.2.5.1 ESS und GBB-24

Analysiert nach Gender-Unterschieden in der Kohorte 2 zeigte sich, dass die Frauen in der Teilkohorte des ESS signifikant jünger ($56,7 \pm 12,3$ versus $63,2 \pm 8,37$ Jahre; $p = 0,006$) und schlanker ($26,9 \pm 5,35$ versus $30,4 \pm 4,53 \text{ kg/m}^2$; $p = 0,001$) bzw. in der GBB-Kohorte tendenziell jünger und schlanker waren als die Männer. Bei den weiblichen Studienteilnehmern imponierten zudem signifikant niedrigere nächtliche systolische Blutdruckwerte unter weniger antihypertensiven Medikamenten als bei Männern (ESS: $1,45 \pm 1,93$ versus $2,84 \pm 1,85$; $p < 0,001$; GBB: $1,67 \pm 1,93$ versus $2,49 \pm 1,65$; $p = 0,01$). Nichtsdestotrotz waren die ESS- und GBB-24 z-Werte in V1 nicht signifikant verschieden, in V2 gaben Frauen eine höhere Erschöpfungsneigung an als die Männer. Einen Überblick über die klinischen und paraklinischen Parameter geben **Tabelle 23** für den ESS und **Tabelle 25** für den GBB-24.

Dabei hatten 14 % der Männer und 24 % der Frauen eine erhöhte Tagesschläfrigkeit (kein signifikanter Unterschied).

Auffällig waren weiterhin niedrigere Aldosteron- und Reninwerte bei den Frauen, wobei Frauen signifikant häufiger einer Adrenalektomie unterzogen wurden (siehe **Abbildung 7** und **Tabelle 24 & 26**). Es bestanden keine Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeiten von Nikotinabusus, Angsterkrankung, Depression, (prä-)diabetischer Stoffwechsellage sowie OSA und Blutdruckdip.

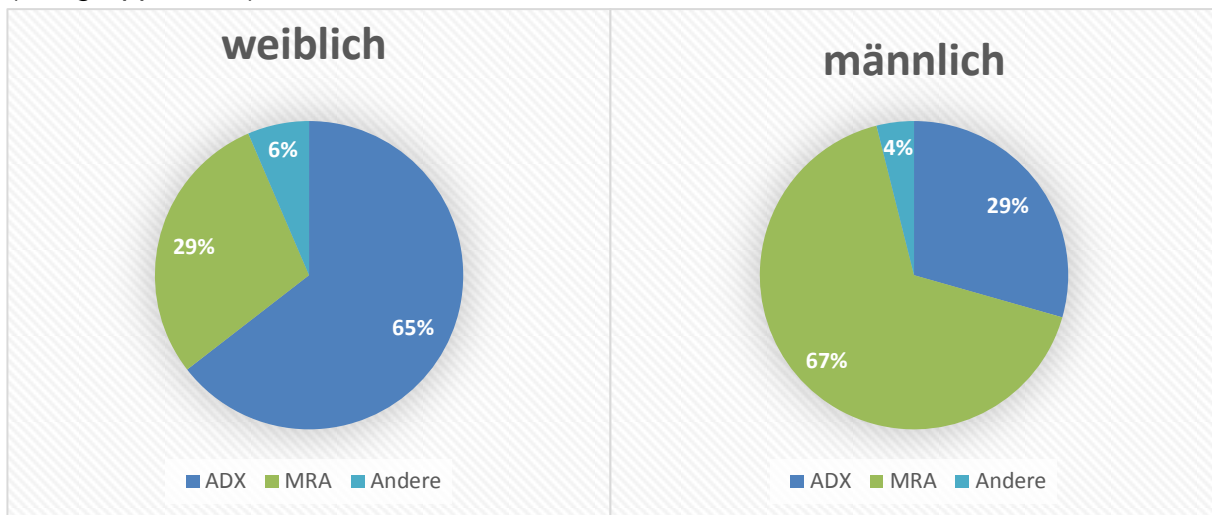
Tabelle 23: Geschlechtsspezifische Unterschiede für die ESS, Kohorte 2

ESS	V1		V2	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
ESS Gesamtwert	$7,26 \pm 4,28$	$6,45 \pm 3,44$	$6,26 \pm 3,83$	$6,76 \pm 2,88$
Anzahl n	31	51	31	51
Alter in Jahren (Spannweite)	$56,7^{**} \pm 12,3$ (22 – 78)	$63,2 \pm 8,37$ (43 – 80)	$58,0^* \pm 12,4$ (22 – 79)	$64,6 \pm 8,47$ (44 – 81)
Dauer seit ED PHA in Jahren	$5,07 \pm 3,50$	$5,43 \pm 3,74$	$6,96 \pm 3,47$	$7 \pm 3,76$
Dauer seit ED HTN in Jahren	$16,2 \pm 11,0$	$20,0 \pm 11,1$	$17,6 \pm 10,7$	$21,8 \pm 10,9$

BMI in kg/m²	26,9** ± 5,35	30,4 ± 4,53	26,9** ± 5,50	30,4 ± 4,65
Systolischer/diastolischer BD in mmHg	135/84 ± 19/10	140/84 ± 15/11	132/82 ± 21/14	131/80 ± 15/9
24h-BD Gesamt systolisch/diastolisch in mmHg	125*/77 ± 11/7	130/79 ± 11/8	126/78 ± 13/7	130/79 ± 13/9
24h-BD tagsüber systolisch/diastolisch in mmHg	130/81 ± 11/8	134/81 ± 12/9	129/82 ± 13/8	132/81 ± 15/9
24h-BD nachts systolisch/diastolisch in mmHg	114**/68* ± 13/8	123/73 ± 14/10	115/68 ± 17/9	123/73 ± 19/11
Anzahl antihypertensiver Medikamente	1,45*** ± 1,93	2,84 ± 1,85	1,71** ± 2,10	3,14 ± 2,24
Na⁺ i. Serum in mmol/l	139 ± 2,67	139 ± 2,82	138* ± 3,01	140 ± 2,53
K⁺ i. Serum in mmol/l	4,19 ± 0,4	4,19 ± 0,41	4,16 ± 0,36	4,16 ± 0,34
Aldosteron i. Serum in ng/l	162** ± 225	289 ± 246	237** ± 403	329 ± 367
Renin im Serum in ng/l	25,0* ± 47,3	67,0 ± 127	52,7* ± 145	99,5 ± 282
ARQ	16,5 ± 20,1	27,2 ± 46,4	24,7 ± 40,4	32,4 ± 62,7
GFR nach MDRD in ml/min	68,5 ± 17,9	65,6 ± 17,9	69,1 ± 18,5	67,4 ± 19,1

*Klinische und biochemische Parameter von Frauen im Vergleich zu Männern mit primärem Hyperaldosteronismus (PHA) bei Visite V1 und durchschnittlich 16,5 ± 3,82 Monate später bei Visite V2 (Kohorte 2). Die Daten sind als Mittelwert ± SD dargestellt. BMI: body mass index. BD: Blutdruck. ED: Erstdiagnose. GFR nach MDRD: glomeruläre Filtrationsrate nach Modification of Diet Renal Disease. Normale Bereiche in SI-Einheiten: Natrium 134-145 mmol/l; Kalium 3,4-5,2 mmol/l; ARQ (Aldosteron- Renin-Quotient) < 20. * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001 im Vergleich Frauen versus Männer. ESS: Epworth Schläfrigkeitsskala, höhere Werte entsprechen einer vermehrten Tagesschläfrigkeit.*

Abbildung 7: Graphische Verteilung der Therapieregime bei Männern und Frauen (Subgruppe ESS)



Beispielhaft für die ESS die Verteilung der Therapieregimes nach Geschlecht: Adrenalectomie (ADX), Mineralokortikoidantagonist (MRA) und Behandlung mit anderen Antihypertensiva (Andere) zum Zeitpunkt V1 (Kohorte 2). ESS: Epworth Schläfrigkeitsskala, höhere Werte entsprechen einer vermehrten Tagesschläfrigkeit.

Tabelle 24: Häufigkeiten der Therapieregime bei Männern versus Frauen (Subgruppe ESS)

Anzahl	Geschlecht	Therapiegruppe			Gesamt
		ADX	MRA	Andere	
	Weiblich	20	9	2	31
	Männlich	15	34	2	51
Gesamt		35	43	4	82

Chi-Quadrat nach Pearson $p = 0,004$

Signifikant unterschiedliche Verteilung der Therapieregimes aufgeteilt nach Geschlecht von Adrenalectomie (ADX), Mineralokortikoidantagonist (MRA) und Behandlung mit anderen Antihypertensiva (Andere) zum Zeitpunkt V1 (Kohorte 2). ESS: Epworth Schläfrigkeitsskala, höhere Werte entsprechen einer vermehrten Tagesschläfrigkeit.

Tabelle 25: Geschlechtsspezifische Unterschiede für die Erschöpfungsneigung des GBB-24, Kohorte 2

Erschöpfungsneigung GBB-24	V1		V2	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
GBB-24 z-Wert	0,629 ± 1,307	0,622 ± 1,325	0,588* ± 1,352	0,320 ± 1,218
Anzahl n	33	45	33	45
Alter in Jahren (Spannweite)	57,7 ± 12,3 (22 – 83)	61,9 ± 8,48 (41 – 75)	59,0 ± 12,4 (22 – 84)	63,4 ± 8,61 (43 – 77)

Dauer seit ED PHA in Jahren	5,45 ± 4,06	5,56 ± 3,84	7,3 ± 4	7,18 ± 3,91
Dauer seit ED Hypertonie in Jahren	18,1 ± 11,5	20,6 ± 10,8	18,3 ± 10,6	22,4 ± 9,84
BMI in kg/m²	27,6 ± 5,45	29,7 ± 4,83	27,6 ± 5,84	29,7 ± 5,05
Systolischer/diastolischer BD in mmHg	136/84 ± 13/10	140/84 ± 15/10	130/84 ± 23/15	137/79 ± 15/9
24h-BD Gesamt systolisch/diastolisch in mmHg	126/77 ± 12/8	131/80 ± 13/8	126/78 ± 13/7	125/79 ± 13/9
24h-BD tagsüber systolisch/diastolisch in mmHg	131/81 ± 11/8	135/82 ± 14/9	129/81 ± 13/8	132/82 ± 13/8
24h-BD nachts systolisch/diastolisch in mmHg	113*/67** ± 14/8	123/74 ± 16/11	117*/69** ± 17/9	123/73 ± 18/11
Anzahl antihypertensiver Medikamente	1,67* ± 1,93	2,49 ± 1,65	1,94** ± 2,11	2,87 ± 1,75
Na⁺ im Serum in mmol/l	139 ± 2,36	139 ± 2,76	138** ± 3,55	140 ± 2,48
K⁺ im Serum in mmol/l	4,14 ± 0,39	4,16 ± 0,42	4,13 ± 0,38	4,09 ± 0,42
Aldosteron im Serum in ng/l	162*** ± 214	312 ± 243	237** ± 401	354 ± 378
Renin im Serum in ng/l	25,0* ± 46,5	50,6 ± 109	52,6* ± 145	119 ± 351
ARQ	18,1 ± 20,1	27,7 ± 42,6	25,2 ± 40,1	30,7 ± 59,4
GFR nach MDRD in ml/min	67,3 ± 17,5	67,4 ± 18,6	68,5 ± 18,1	67,8 ± 17,2

*Klinische und biochemische Parameter von Frauen im Vergleich zu Männern mit primärem Hyperaldosteronismus (PHA) bei Visite V1 und durchschnittlich 17,1 ± 3,41 Monate später bei Visite V2 (Kohorte 2). Die Daten sind als Mittelwert ± SD dargestellt. BMI: body mass index. BD: Blutdruck. ED: Erstdiagnose. GFR nach MDRD: glomeruläre Filtrationsrate nach Modification of Diet Renal Disease. Normale Bereiche in SI-Einheiten: Natrium 134-145 mmol/l; Kalium 3,4-5,2 mmol/l; ARQ (Aldosteron- Renin-Quotient) < 20. * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001 im Vergleich Frauen versus Männer. GBB-24 z-Wert: alters- und geschlechtskorrigierter Wert der Erschöpfungsneigung der Kurzform des Gießener Beschwerdeboogens, höhere Werte entsprechen einer erhöhten Erschöpfungsneigung.*

Tabelle 26: Häufigkeiten der Therapieregime bei Männern versus Frauen (Subgruppe GBB-24)

Anzahl	Geschlecht	Therapiegruppe			Gesamt
		ADX	MRA	Andere	
	Weiblich	20	11	2	33
	Männlich	12	33	0	35
Gesamt		32	44	2	78
Chi-Quadrat nach Pearson p = 0,001					

Signifikant unterschiedliche Verteilung der Therapieregimes nach Geschlecht zwischen Adrenalektomie (ADX), Mineralokortikoidantagonist (MRA) und Behandlung mit anderen Antihypertensiva (Andere) zum Zeitpunkt V1 (Kohorte 2). GBB-24: Erschöpfungsneigung der Kurzform des Gießener Beschwerdebogens, höhere Werte entsprechen einer erhöhten Erschöpfungsneigung.

3.2.5.2 PSQI

Von den 35 Studienteilnehmern, die den PSQI ausfüllten (15 Frauen und 20 Männer), hatten Frauen eine signifikant höhere PSQI-Summe als die Männer. D.h. Frauen hatten eine mit einem Gesamtwert von $8,73 \pm 3,62$ schlechtere Schlafqualität als Männer mit $5,65 \pm 4,2$ ($p = 0,005$), vgl. auch **Tabelle 27** und **Abbildung 8**. Dies wurde insbesondere bei Frauen unter MRA-Therapie beobachtet ($p = 0,011$). Im Vergleich nach Adrenalektomie sahen wir keinen Unterschied des PSQI-Wertes zwischen Frauen mit $7,75 \pm 2,25$ versus $6,2 \pm 5,93$ bei den Männern. Durchschnittlich lagen beide Geschlechter über dem Grenzwert für schlechten Schlaf. Unterschiede in der Häufigkeit von Nikotinabusus, Angsterkrankung, Depression, (prä-) diabetischer Stoffwechsellage, OSA oder der physiologischen nächtlichen Blutdruckabsenkung (Dip) gab es nicht.

Tabelle 27: Geschlechtsspezifische Unterschiede für den PSQI, Kohorte 2

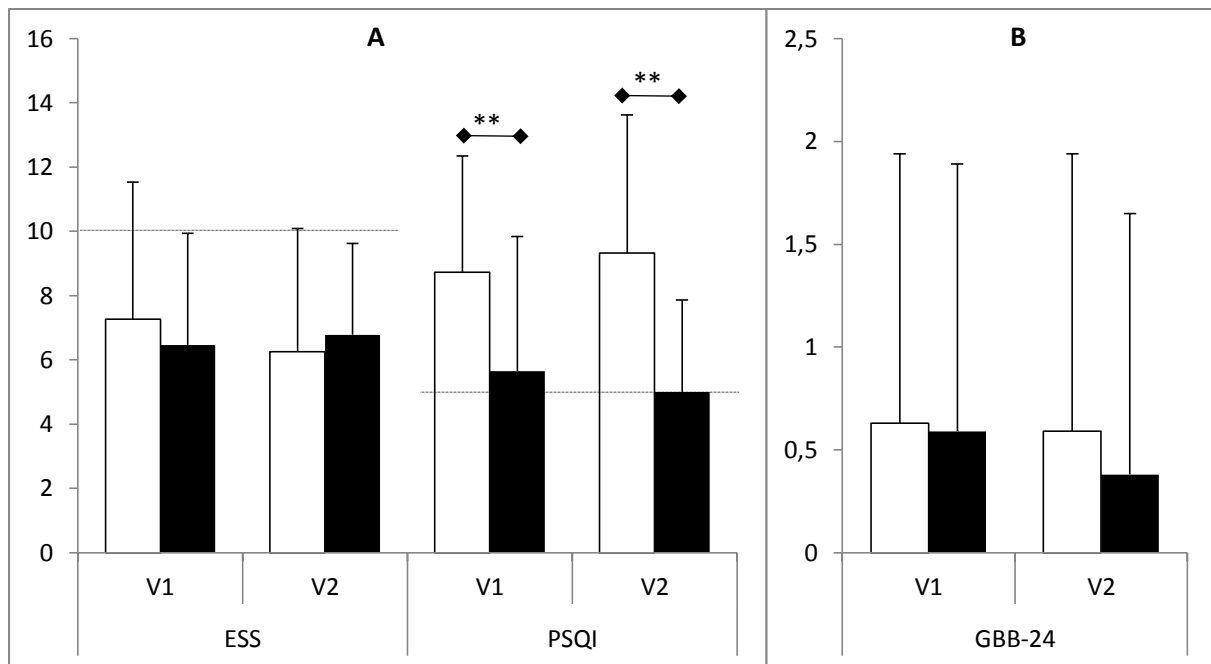
PSQI	V1		V2	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
PSQI Gesamtwert	$8,73^{**} \pm 3,62$	$5,65 \pm 4,2$	$9,33^{**} \pm 4,29$	$5,00 \pm 2,87$
Anzahl n	15	20	15	20
Alter in Jahren (Spannweite)	$57,7 \pm 14,9$ (22 – 75)	$60,7 \pm 8,06$ (43 – 73)	$58,9 \pm 15$ (22 – 77)	$62,1 \pm 8,23$ (44 – 75)

Dauer seit ED PHA in Jahren	4,75 ± 3,84	4,80 ± 4,00	7,44 ± 3,64	6,43 ± 4,18
Dauer seit ED Hypertonie in Jahren	22,3 ± 13,6	19,2 ± 12,6	22,7 ± 12,5	21,1 ± 11,8
BMI in kg/m ²	28,3 ± 5,43	31,3 ± 4,9	28,6 ± 5,33	31,2 ± 5,22
Systolischer/diastolischer BD in mmHg	132/81 ± 16/9	139/84 ± 16/11	126/74 ± 11/10	124/79 ± 14/10
24h-BD Gesamt systolisch/diastolisch in mmHg	126/77 ± 12/8	129/80 ± 11/8	126/78 ± 12/5	132/81 ± 12/9
24h-BD tagsüber systolisch/diastolisch in mmHg	130/81 ± 13/7	133/83 ± 15/11	130/82 ± 13/6	135/83 ± 12/8
24h-BD nachts systolisch/diastolisch in mmHg	114/67 ± 13,9	123/73 ± 16/13	117/68 ± 15/7	127/74 ± 22/12
Anzahl antihypertensiver Medikamente	2,07** ± 2,25	3,55 ± 1,79	2,53* ± 2,45	4,10 ± 2,13
Na ⁺ im Serum in mmol/l	140 ± 2,28	139 ± 2,46	139 ± 3,22	141 ± 2,42
K ⁺ im Serum in mmol/l	4,18 ± 0,48	4,20 ± 0,41	4,16 ± 0,44	4,03 ± 0,52
Aldosteron im Serum in ng/l	205* ± 292	341 ± 290	344 ± 547	409 ± 493
Renin im Serum in ng/l	39,7 ± 65,4	44,2 ± 73,9	104 ± 204	68,2 ± 168
ARQ	18,7 ± 22,1	57,6 ± 73,3	15,2 ± 15,6	51,2 ± 94,0
GFR nach MDRD in ml/min	62,5 ± 17,6	63 ± 18,7	58,7 ± 15,9	61,6 ± 18,4

*Klinische und biochemische Parameter von Frauen im Vergleich zu Männern mit primärem Hyperaldosteronismus (PHA) bei Visite V1 und durchschnittlich 14,9 ± 2,43 Monate später bei Visite V2 (Kohorte 2). Die Daten sind als Mittelwert ± SD dargestellt. BMI: body mass index. BD: Blutdruck. ED: Erstdiagnose. GFR nach MDRD: glomeruläre Filtrationsrate nach Modification of Diet Renal Disease. Normale Bereiche in SI-Einheiten: Natrium 134-145 mmol/l; Kalium 3,4-5,2 mmol/l; ARQ (Aldosteron- Renin-Quotient) < 20. * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001 im Vergleich Frauen versus Männer. PSQI: Pittsburgh Schlafqualitätsindex, höhere Werte bedeuten schlechtere Ergebnisse. PSQI-Grenzwert ≥ 5 weist auf schlechte Schlafqualität hin.*

Einen Überblick über die Ergebnisse der drei Fragebögen im Vergleich von Männern und Frauen gibt **Abbildung 8**.

Abbildung 8: Geschlechtsspezifische Unterschiede bei den Fragebögen



Schlafqualitätsindex (PSQI, A) und z-Wert der Erschöpfungsneigung des Gießener Beschwerdeboogens (GBB-24, B) bei weiblichen (weißer Balken) und männlichen (schwarzer Balken) Patienten mit PHA nach Einleiten einer Therapie im Langzeitverlauf (Studienbesuche V1 und ca. 1,31 Jahre später V2) (Kohorte 2). Höhere Werte bedeuten schlechtere Ergebnisse. ESS-Grenzwert >10 deutet auf eine vermehrte Tagesschläfrigkeit hin; PSQI-Grenzwert \geq 5 deutet auf Schlafstörungen hin. Mittelwerte \pm SD. ** = $p < 0,005$. GBB-24 z-Werte sind alters- und geschlechtsspezifische Werte \pm SD. Aus: [116].

3.2.6 Frauen prä- und postmenopausal

Aufgrund der oben beschriebenen Geschlechtsunterschiede erfolgte die Untersuchung, ob bei Frauen altersspezifische Unterschiede vorlagen, da es mit der Menopause zur hormonellen Umstellung kommt. Da diese jedoch nicht spezifisch abgefragt wurde, erfolgte eine Unterteilung in die Gruppe 40.-59. Lebensjahr und die Gruppe ab 60 Jahren. Vor dem 40. Lebensjahr nahmen leider nur zwei Frauen teil, daher wurde keine gesonderte Untersuchung durchgeführt.

3.2.6.1 ESS

Im Alter zwischen 40 und 59 Jahren nahmen 17 Frauen teil, welche im Vergleich zur Gruppe ab 60 Lebensjahren weniger Antihypertensiva einnahmen, einen besseren nächtlichen Blutdruck hatten und der Hypertonus noch nicht so lange bekannt war.

Zudem sahen wir eine schlechtere Nierenfunktion bei den Älteren. Der ESS-Gesamtwert war nicht signifikant verschieden ($p = 0,590$), siehe hierzu auch **Tabelle 28**. Die Verteilung von Nikotinabusus, Angsterkrankung, Depression, (prä-)diabetischer Stoffwechsellage und OSA war auch hier nicht signifikant verschieden. Bei V1 waren mit 17,6 % der 40- bis 59-Jährigen signifikant weniger Nondipper als 66,7 % bei den >60-Jährigen (in letzterer Gruppe 3 Patientinnen ohne Angabe, $p = 0,014$).

Tabelle 28: Frauen im Altersvergleich, ESS

	ESS	
	40.-59. LJ	≥ 60. LJ
ESS Gesamtwert	7,59 ± 4,36	6,67 ± 4,66
Anzahl n	17	12
Alter in Jahren (Spannweite)	51,9*** ± 5,58 (42 – 59)	68,3 ± 5,43 (62 – 78)
Dauer seit ED PHA in Jahren	5,47 ± 3,16	5,00 ± 4,24
Dauer seit ED Hypertonie in Jahren	13,4* ± 8,66	22,9 ± 11,7
BMI in kg/m ²	26 ± 4,75	29 ± 5,81
Systolischer/diastolischer BD in mmHg	136/87 ± 18/10	132/81 ± 20/9
24h-BD Gesamt systolisch/diastolisch in mmHg	123/78 ± 11/6	128/74 ± 13/8
24h-BD tagsüber systolisch/diastolisch in mmHg	129/82 ± 11/7	131/77 ± 13/8
24h-BD nachts systolisch/diastolisch in mmHg	110/68 ± 11/7	120/66 ± 16/10
Anzahl antihypertensiver Medikamente	1,06* ± 2,22	2,17 ± 1,40
Na ⁺ im Serum in mmol/l	140 ± 2,00	138 ± 3,37
K ⁺ im Serum in mmol/l	4,11 ± 0,32	4,34 ± 0,49
Aldosteron im Serum in ng/l	101 ± 124	263 ± 313
Renin im Serum in ng/l	24,8 ± 59,3	20,1 ± 21,5
ARQ	13,2 ± 18,3	23,5 ± 22,6
GFR nach MDRD in ml/min	71,5 ± 15,6	60,3 ± 18,1

*Klinische und biochemische Parameter von Frauen in der Altersgruppe 40. – 59. Lebensjahr und ab 60. Lebensjahr mit primärem Hyperaldosteronismus (PHA) bei Visite V1 (Kohorte 2). Die Daten sind als Mittelwert \pm SD dargestellt. BMI: body mass index. BD: Blutdruck. ED: Erstdiagnose. GFR nach MDRD: glomeruläre Filtrationsrate nach Modification of Diet Renal Disease. LJ: Lebensjahre. Normale Bereiche in SI-Einheiten: Natrium 134-145 mmol/l; Kalium 3,4-5,2 mmol/l; ARQ (Aldosteron- Renin-Quotient) < 20. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$ im Vergleich Frauen 40. – 59. Jahre und ab 60 Jahre. ESS: Epworth Schläfrigkeitsskala, höhere Werte entsprechen einer vermehrten Tagesschläfrigkeit.*

3.2.6.2 GBB-24

Wie in **Tabelle 29** aufgezeigt waren 18 Frauen zwischen 40 und 59 Jahren alt und 14 Frauen \geq 60 Jahre. Eine Frau im Alter von 22 Jahren wurde in diese Auswertung nicht einbezogen. Die ältere Gruppe hatte erwartungsgemäß schon länger einen Hypertonus bekannt, nahm mehr Antihypertensiva ein um einen gut kontrollierten Blutdruck zu erreichen und hatte eine eingeschränktere Nierenfunktion. Die Elektrolyte und Blutdruckwerte differierten nicht wesentlich. Der BMI war bei den älteren Damen etwas höher, jedoch nicht im signifikanten Bereich. Bezüglich der Erschöpfungsneigung sahen wir bei den alterskorrigierten Werten in der „Postmenopausengruppe“ bessere – also niedrigere – Werte als bei den jüngeren Frauen (nicht signifikant). Die Komorbiditäten Angsterkrankung, Depression, (prä-) diabetische Stoffwechsellage, Nikotinabusus, OSA und Dip-Verhalten waren nicht wesentlich abweichend.

Tabelle 29: Frauen im Altersvergleich, Erschöpfungsneigung GBB-24

Erschöpfungsneigung GBB-24		
	40.-59. LJ	\geq 60. LJ
GBB-24 z-Wert	0,797 \pm 1,483	0,386 \pm 1,104
Anzahl n	18	14
Alter in Jahren (Spannweite)	51,1*** \pm 5,76 (42 – 59)	68,8 \pm 6,29 (62 – 83)
Dauer seit ED PHA in Jahren	5,83 \pm 4,38	5,17 \pm 3,71
Dauer seit ED Hypertonie in Jahren	14,6* \pm 8,88	24,5 \pm 12,5
BMI in kg/m²	26,4 \pm 4,94	29,4 \pm 5,83

Systolischer/diastolischer BD in mmHg	138/87 ± 22/11	134/81 ± 15/9
24h-BD Gesamt systolisch/diastolisch in mmHg	124/79 ± 12/7	129/75 ± 13/9
24h-BD tagsüber systolisch/diastolisch in mmHg	130/83 ± 22/11	132/78 ± 12/9
24h-BD nachts systolisch/diastolisch in mmHg	110/69 ± 12/7	119/66 ± 16/10
Anzahl antihypertensiver Medikamente	1,28** ± 2,35	2,21 ± 1,18
Na⁺ im Serum in mmol/l	139 ± 1,96	138 ± 2,82
K⁺ im Serum in mmol/l	4,09 ± 0,32	4,22 ± 0,49
Aldosteron im Serum in ng/l	115 ± 130	227 ± 288
Renin im Serum in ng/l		
ARQ	13,3* ± 18,3	25 ± 21,1
GFR nach MDRD in ml/min	71,7 ± 16,1	60,1 ± 17,1

*Klinische und biochemische Parameter von Frauen in der Altersgruppe 40. – 59. Lebensjahr (LJ) und ab 60. Lebensjahr mit primärem Hyperaldosteronismus (PHA) bei Visite V1 (Kohorte 2). Die Daten sind als Mittelwert ± SD dargestellt. BMI: body mass index. BD: Blutdruck. ED: Erstdiagnose. GFR nach MDRD: glomeruläre Filtrationsrate nach Modification of Diet Renal Disease. LJ: Lebensjahre. Normale Bereiche in SI-Einheiten: Natrium 134-145 mmol/l; Kalium 3,4-5,2 mmol/l; ARQ (Aldosteron-Renin-Quotient) < 20. * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001 im Vergleich Frauen 40. – 59. Jahre und ab 60 Jahre. GBB-24 z-Wert: alters- und geschlechtskorrigierter Wert der Erschöpfungsneigung der Kurzform des Gießener Beschwerdeboogens, höhere Werte entsprechen einer erhöhten Erschöpfungsneigung.*

3.2.6.3 PSQI

In dieser kleinen Teilkohorte des PSQI waren lediglich 5 Frauen im Alter von 40 bis 59 Jahren und 8 Frauen ≥ 60 Jahre bei V1. Im weiteren Vergleich der beiden Kohorten gab es bis auf das Alter keine signifikanten Unterschiede der biochemischen Parameter (siehe **Tabelle 30**), Komorbiditäten, des Dip-Verhaltens beim Blutdruck und insbesondere nicht beim PSQI, wobei beide Gruppen über dem Grenzwert für schlechten Schlaf lagen.

Tabelle 30: Frauen im Altersvergleich, PSQI

	PSQI	
	40.-59. LJ	≥ 60. LJ
PSQI Gesamtwert	10,0 ± 5,43	8,00 ± 2,62
Anzahl n	5	8
Alter in Jahren (Spannweite)	52,4** ± 4,78 (46 – 58)	68,5 ± 3,78 (64 – 75)
Dauer seit ED PHA in Jahren	4,80 ± 3,27	5,80 ± 4,97
Dauer seit ED Hypertonie in Jahren	19,4 ± 11,5	29,7 ± 11,1
BMI in kg/m ²	27,4 ± 7,13	30,4 ± 3,80
Systolischer/diastolischer BD in mmHg	135/87 ± 16/10	134/79 ± 16/8
24h-BD Gesamt systolisch/diastolisch in mmHg	123/77 ± 14/3	127/75 ± 13/10
24h-BD tagsüber systolisch/diastolisch in mmHg	128/81 ± 16/3	131/79 ± 13/10
24h-BD nachts systolisch/diastolisch in mmHg	110/68 ± 7/4	114/65 ± 17/12
Anzahl antihypertensiver Medikamente	2,60 ± 3,65	2,13 ± 1,25
Na ⁺ im Serum in mmol/l	140 ± 1,34	140 ± 3,01
K ⁺ im Serum in mmol/l	4,14 ± 0,49	4,24 ± 0,56
Aldosteron im Serum in ng/l	217 ± 193	230 ± 379
Renin im Serum in ng/l	62,5 ± 107	21,3 ± 26,0
ARQ	24,6 ± 28,9	19,1 ± 19,7
GFR nach MDRD in ml/min	58,9 ± 12,3	57,2 ± 15,1

*Klinische und biochemische Parameter von Frauen in der Altersgruppe 40. – 59. Lebensjahr (LJ) und ab 60. Lebensjahr mit primärem Hyperaldosteronismus (PHA) bei Visite V1 (Kohorte 2). Die Daten sind als Mittelwert ± SD dargestellt. BMI: body mass index. BD: Blutdruck. ED: Erstdiagnose. GFR nach MDRD: glomeruläre Filtrationsrate nach Modification of Diet Renal Disease. LJ: Lebensjahre. Normale Bereiche in SI-Einheiten: Natrium 134-145 mmol/l; Kalium 3,4-5,2 mmol/l; ARQ (Aldosteron- Renin-Quotient) < 20. * = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p<0,001 im Vergleich Frauen 40. – 59. Jahre und ab 60 Jahre. PSQI: Pittsburgh Schlafqualitätsindex, höhere Werte bedeuten schlechtere Ergebnisse. PSQI-Grenzwert ≥ 5 weist auf schlechte Schlafqualität hin.*

4. Diskussion

4.1 Primärer Hyperaldosteronismus und obstruktives Schlafapnoe-Syndrom und dessen Ausdrucksformen Tagesschläfrigkeit, Erschöpfungsneigung und Schlafqualität

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir die Schlafqualität mittels PSQI sowie die Erschöpfungsneigung mittels eines Teilscores des GBB-24 und eine vermehrte Tagesschläfrigkeit durch den ESS als möglichem Ausdruck eines schlechten Schlafes bei Patienten mit PHA. Dies stellt unser Kenntnis nach die bisher größte prospektive Untersuchung von Schlafqualität und Erschöpfungsneigung bei Patienten mit PHA dar.

Bereits Calhoun et al. konnten zeigen, dass Patienten mit hohem Risiko für OSA eine fast doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit haben einen PHA diagnostiziert zu bekommen [65]. In einer weiteren Studie konnte sogar eine signifikante Korrelation zwischen Plasma-Aldosteron-Konzentrationen und der Schwere der OSA gefunden werden [117]. Die aktuelle Studie (Mephistostudie) untermauert nun die häufige Assoziation beider Entitäten: Bei 14,4 % der PHA-Patienten lag auch eine OSA vor. Die retrospektive Analyse von PHA-Patienten im Rahmen des Conn-Registers, in die zwischen 1990 und 2007 Patienten eingeschlossen wurden, hatte noch eine Prävalenz der OSA von 6,7 % in diesem auf deutsche Zentren begrenzten Kollektiv angegeben [66]. Damit hat sich die Detektionsrate der OSA innerhalb weniger Jahre mehr als verdoppelt. Wir führen diesen Anstieg in erster Linie auf eine Sensibilisierung bezüglich der OSA – mindestens in den teilnehmenden Studienzentren und bei deren Zuweisern – zurück, sodass OSA häufiger diagnostiziert wurde.

Die in Industrienationen ständig steigende Prävalenz diagnostizierter OSA kann zumindest teilweise durch die steigende Sensibilisierung erklärt werden, auch wenn ohne Zweifel andere epidemiologische Faktoren wie die zunehmende Prävalenz der Adipositas in Industrienationen diesen Trend weiter begünstigen [118]: 1993 waren geschätzt 2 % der Frauen und 4 % der Männer der arbeitenden Bevölkerung von OSA betroffen [119], 2001 fanden Bixler et al. eine Prävalenz der OSA von 7,2 % bei Männern und 2,2 % der Frauen (AHI \geq 15) [120]. Fünfzehn Jahre später wird im Review von Senaratna eine Prävalenz von 6 bis 17 % in der Allgemeinbevölkerung

beschrieben [121]. Auch die Sensitivität [und Verfügbarkeit; Anmerkung der Autorin] der Diagnostik hat sich in den letzten Jahren verbessert [118].

Das gestiegene klinische Bewusstsein für die Abklärung einer OSA spiegelt sich auch in einem zunehmend steigendem Forschungsinteresse wider, wie die rasant ansteigende Zahl an Studien zur OSA zeigt (Anzahl n von Studien in PubMed bis Ende 2000 n = 4884; Studien innerhalb der letzten 10 Jahre n > 15.000).

Tagesschläfrigkeit, erniedrigte Schlafqualität und höhere Erschöpfungsneigung sind die wichtigsten Ausdrucksformen der OSA. In der aktuellen Studie belegen wir, dass auch diese Parameter mit dem PHA korreliert sind: Eine erhöhte Tagesschläfrigkeit trat bei 18,1 % der Patienten mit PHA auf (also Prävalenz beider Kohorten). Darüber hinaus zeigte sich bei allen Patienten mit PHA eine schlechte Schlafqualität im PSQI. Die Erschöpfungsneigung besserte sich unter der Therapie des PHA bereits im kurzen Verlauf der Kohorte 1 wie auch im Vergleich zu Kohorte 2 sowie innerhalb der Kohorte 2.

Eine adäquate Therapie des PHA sollte auch eine ggf. begleitende OSA und deren Symptome zumindest auf einem stabilen Niveau halten, im besten Fall sogar verbessern.

Eine weitere Ambition der aktuellen Studie war die Frage zu adressieren, inwieweit der PHA unmittelbar oder durch die mit ihm assoziierten Komorbiditäten (z.B. psychischer Art, Diabetes mellitus Typ 2, Niereninsuffizienz) die Beschwerdebilder der OSA hervorruft. Bereits die Anzahl an Komorbiditäten kann sich dabei negativ auf die entsprechenden Scores auswirken wie zumindest beim PSQI gezeigt wurde [122].

Im Folgenden werden nun die drei Beschwerdebilder im Einzelnen diskutiert.

4.2 Tagesschläfrigkeit und Primärer Hyperaldosteronismus

Eine erhöhte Tagesschläfrigkeit hat nicht nur einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität [123], sondern führt auch häufiger zu Unfällen [84,124].

Um den Einfluss des PHA auf die Tagesschläfrigkeit zu untersuchen, verglichen wir 1) den ESS vor und durchschnittlich 1,3 Jahre nach Einleiten einer Therapie jeweils in Kohorte 1; und 2) den Baseline-ESS der Kohorte 1 (also prätherapeutisch) mit dem ESS der Kohorte 2 zum Zeitpunkt der Visite 1 (die Patienten der Kohorte 2 waren zum Zeitpunkt der Visite 1 durchschnittlich 5,3 Jahre unter Therapie bzw.

adrenalektomiert). Beide Untersuchungen erbrachten keinen signifikanten Unterschied ($p_1 = 0,293$, $p_2 = 0,151$).

Insgesamt war der Anteil an Patienten mit erhöhter Tagesschläfrigkeit (EDS) in beiden Kohorten im Vergleich zur Normalbevölkerung auf einem ähnlichen oder gar höheren Niveau: Die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung liegt zwischen 8,7 % und 17,7 % [77,79,80,125] oder bei etwas weiter gefasster Definition sogar bei 27,8 % [78]. In Kohorte 1 hatten 33,3 % prätherapeutisch und in Kohorte 2 15,9 % (Zeitpunkt V1) der Studienteilnehmer einen ESS >10 und somit per definitionem eine EDS. Ein möglicher Confounder für die erhöhte Tagesschläfrigkeit könnte dabei die – ggf. noch undiagnostizierte wie diagnostizierte – OSA sein, da auch Patienten mit OSA eine erhöhte EDS aufweisen. Beispielsweise gaben in der Wisconsin Sleep Cohort Study bei einer OSA mit einem AHI ≥ 5 22,6 % der Frauen und 15,5 % der Männer eine vermehrte Tagesschläfrigkeit an [119].

Eine Korrelation wie auch multivariate Regressionsanalyse zwischen dem ESS-Wert und dem Patientenalter bestand in der aktuellen Untersuchung nicht. Dies steht im Widerspruch zu Ergebnissen einer Meta-Analyse von Ohayon et al. aus dem Jahr 2004. In dieser wurden folgende Veränderungen der Schlafstruktur zusammengefasst: Die Schlaflatenz und der Anteil an Stadium 1 und 2-Schlaf stiegen mit dem Lebensalter an, wohingegen REM-Schlaf mit dem Alter abnahm. Auch die Schlafeffektivität reduzierte sich ab dem 60. Lebensjahr [126]. Ein höheres Patientenalter war zudem vergesellschaftet mit steigenden Prävalenzen an Schlafstörungen [127]. Das Alter kann somit aus verschiedenen Gründen zu einer Verschlechterung der Schlafqualität und so auch vermehrter Tagesschläfrigkeit führen. Eine Verschlechterung kann auch im Rahmen der steigenden Multimorbidität (beispielsweise durch Nykturie bei Herzinsuffizienz, Prostatahyperplasie, Gelenkschmerzen) im Alter auftreten [128–130].

Dass in der aktuellen Studie trotzdem keine Korrelation von ESS und Patientenalter zu verzeichnen war, führen wir in erster Linie auf die bestehende Therapie des PHA zurück. Unter Therapie fand sich auch eine bessere Einstellung des Blutdruckes, zudem waren hierfür weniger Antihypertensiva notwendig als bei den Patienten prätherapeutisch. Die bessere Blutdruckeinstellung unter Therapie (also Verlauf von Kohorte 1 und gesamte Kohorte 2) war jeweils für die Teilkohorte des ESS und GBB-24 zu verzeichnen. Auch die ARQ sanken in den Gruppen unter Therapie und vor allem stiegen die Reninwerte. Dies war jeweils innerhalb der Kohorte 1 wie auch im

Vergleich Kohorte 1 zu 2 zu beobachten. Im Vergleich Baseline (also prätherapeutisch) der Kohorte 1 zu Visite 1 in Kohorte 2 war dies auch für die Studienteilnehmer des PSQI zu sehen. Ein nicht-supprimiertes Renin nach Therapieeinleitung ist entscheidend für eine Reduktion an kardiovaskulären und metabolischen Komorbiditäten [131] und spricht für einen Therapieerfolg.

Im Gegensatz zum Patientenalter war die Erkrankungsdauer (Dauer seit Beginn des PHA) schwach positiv mit dem ESS-Wert korreliert. Dies könnte auf einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen der PHA und der Tagesschläfrigkeit hindeuten und dieser Zusammenhang möglicherweise eine Assoziation zur OSA darstellen, in der Regressionsanalyse bildete sich dies jedoch nicht mehr ab.

Paradoxe Weise sahen wir eine negative Korrelation zwischen dem Aldosteronwert und dem ESS-Wert, die wir nicht sicher erklären können. Der Aldosteronwert bestätigte sich auch in der Regressionsanalyse als signifikanter Prädiktor, wobei eine Abnahme des Wertes zu einem Anstieg des ESS-Wertes führen soll. Allerdings handelt es sich mit einem korrigierten $R^2 = 0,067$ um ein Modell mit viel Unklarheit bzw. geringem erklärenden Anteil (6,7% des ESS-Wertes können hiermit erklärt werden). Höhere Aldosteronwerte liegen beispielsweise bei der OSA vor [65], sodass wir eine positive Korrelation erwartet hätten. Immerhin war bei 14,4 % aller analysierten Patienten zu einem der beiden Studienterminen eine OSA bekannt. Hier ergibt sich die Notwendigkeit mit einer größeren Kohorte den o.g. Zusammenhang zu verifizieren und ggf. weitere Studien zu planen, die die inverse Korrelation zwischen Aldosteronwert und ESS entschlüsseln können.

4.3 Erschöpfungsneigung und Primärer Hyperaldosteronismus

In dieser Studie mit PHA-Patienten konnten wir zeigen, dass eine Behandlung des PHA mit einem MRA oder einer ADX zu einer signifikanten Minderung der Erschöpfungsneigung (alterskorrigierter z-Werte) führt und auch im Langzeitverlauf, d.h. nach durchschnittlich 5,5 Jahren nach ED des PHA, eine leichte wie auch signifikante Verbesserung zu verzeichnen war. Soweit uns bekannt ist die aktuelle Studie damit die erste, die einen Zusammenhang zwischen PHA und Erschöpfungsneigung untersuchte und eine Therapierbarkeit der Erschöpfungsneigung durch Behandlung der Grunderkrankung beschreibt.

Von den untersuchten Komorbiditäten Angst, Depression, (prä-) diabetische Stoffwechsellage und Nikotinkonsum war nur die Depression zwischen Visite 1 und 2 der Kohorte 2 verschieden. Die Anzahl an Patienten mit der Diagnose einer Depression nahm von Visite 1 zu Visite 2 zu, wobei paradoxerweise nur zum Zeitpunkt der Visite 1 die Erschöpfungsneigung und Depression positiv miteinander korreliert waren. Dass ein Zusammenhang zwischen Erschöpfungsneigung und Depression besteht, ist im Einklang mit der bestehenden Studiendatenlage. Beispielsweise beschreiben Bianchi und Kollegen in ihrem Review, dass Erschöpfungsbeschwerden wie Schwächegefühl, Mattigkeit oder Gereiztheit als typische Symptome einer Depression auftreten können [132]. Auch Wiegner et al. beschrieben bei Patienten, die ein erhöhtes Stresslevel in der Eigenbeurteilung angaben, bei ca. 50 % der Patienten Erschöpfungsbeschwerden und bei 33 % der Patienten depressive Symptome sowie bei 64 % der Patienten eine mögliche Angsterkrankung [133].

Die Wichtigkeit von Erschöpfung als psychosozialem Risikofaktor ist bereits beim Myokardinfarkt und der koronaren Herzkrankheit in der ARIC-Studie [61] bzw. in der Kopenhagen Studie [62] belegt.

Zwar konnte auch in der aktuellen Studie prätherapeutisch in Kohorte 1 eine positive Korrelation zwischen systolischen und diastolischen Tages-Blutdruckwerten und Erschöpfungsneigung nachgewiesen werden, welche nach Beginn einer Therapie des PHA – mit entsprechend niedrigeren Blutdrücken und niedrigerer Erschöpfungsneigung – nicht mehr nachweisbar war, jedoch ist dieser Umstand in erster Linie mit der Assoziation von beiden Parametern zum PHA erklärt. Ein möglicher kausaler Zusammenhang – z. B. im Sinne, dass der PHA über eine Minderung der Erschöpfungsneigung den Blutdruck bessern würde oder der gebesserte Blutdruck die Erschöpfungsneigung reduziert – erscheint nachrangig und ist anhand der aktuellen Daten zumindest nicht belegbar.

Gunzelmann et al. beschreiben, dass mit steigendem Alter eine größere Erschöpfungsneigung und mehr physische Beschwerden auftreten [134]. Dass in der aktuellen Studie die Werte der Erschöpfungsneigung von der 1. Visite zur 2. Visite bzw. in Kohorte 1 zu Kohorte 2 abnehmen, ist somit ungewöhnlich. Wir verwendeten alterskorrigierte z-Werte der Erschöpfungsneigung und erhielten mit formal steigendem Alter bei den prätherapeutischen und auch V1- und V2-Patienten jeweils geringere Scores der Erschöpfungsneigung (prätherapeutisch: $\rho = -0,569$, $p = 0,026$;

V1: $\rho = -0.224$, $p = 0,048$; V2: $\rho = -0.265$, $p = 0,019$). In Kohorte 2 im Langzeitverlauf könnte man dies mit der jahrelangen Therapie begründen. Bei den prätherapeutischen Patienten können wir uns diesen Effekt nicht erklären. Untersuchungen zur Erschöpfung sind insgesamt selten. Theorell-Haglöw, Lindberg und Janson untersuchten die Fatigue, welche als „physical tiredness“ (also „*physische Ermüdung / Erschöpfung*“) definiert und so nicht unähnlich der in unserer Studie untersuchten Erschöpfungsneigung war [135]. Die Fatigue war nach Adjustierung für Confounder mit einem niedrigeren Alter verbunden. Dies wurde dahingehend interpretiert, dass Alter an sich kein Einflussfaktor auf Ermüdung ist und erst im Beisein weiterer Komorbiditäten an Bedeutung gewinnt [135]. Ähnlich dem Ergebnis in unserer Studie konnten Engberg und Kollegen eine Korrelation zwischen einem steigenden Alter und niedrigerer Fatigue (im Gesamtwert und in der mentalen Fatiguekomponente gemessen mittels Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20)) aufzeigen. Fatigue wurde als körperlicher Ausdruck von Gesundheit und Wohlbefinden interpretiert, und die niedrigere Fatigue durch das verhältnismäßig stressfreie, gesunde wie auch ökonomisch stabile Leben der älteren Bevölkerung in Schweden begründet [136].

4.4 Schlafqualität und Primärer Hyperaldosteronismus

Da aus organisatorischen Gründen nur 2 Patienten einen PSQI aus Kohorte 1 nach Einleiten einer Therapie ausgefüllt hatten, wurde beim PSQI in Kohorte 1 nur auf den Fragebogen zur Baseline (prätherapeutisch) zurückgegriffen. Die PSQI-Werte lagen in Kohorte 1 und Kohorte 2 auf einem ähnlich hohen Niveau: Der Gesamtwert lag jeweils bei ca. 7, welcher entsprechend Buysse et al. klar über dem Grenzwert von 5 für schlechten Schlaf liegt [69]. Nebenbei sei bemerkt, dass sich trotz der aus organisatorischen Gründen etwas anderen Zusammensetzung der PSQI-Teilkohorten die Häufigkeiten von diagnostizierter Angsterkrankung, Depression, prä-Diabetes (gestörte Glucosetoleranz), diabetischer Stoffwechsellage (Diabetes mellitus Typ 1 und 2), OSA und Nikotinkonsum zwischen der Baseline der Kohorte 1 und der Visite 1 der Kohorte 2 nicht unterschieden.

Hervorzuheben ist, dass die Schlafqualität der Patienten der Kohorte 2 zum Zeitpunkt der Visite 1, d.h. bei einem seit mehreren Jahren bestehendem PHA auf keinem schlechteren Niveau bzgl. der Schlafqualität im Vergleich zu Kohorte 1

prätherapeutisch liegt, obwohl die Kohorte 1 zu diesem Zeitpunkt im Schnitt 12,4 Jahre jünger ist als die Patienten der Kohorte 2. Eine Erklärungsmöglichkeit hierfür wäre, dass durch die Therapie des PHA in Kohorte 2 eine Art Plateauphase bezüglich der Schlafqualität erreicht worden ist.

Eine solche Stabilisierung der Schlafqualität ist für die Patienten von Bedeutung für die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität. So führt schlechter Schlaf auch zu einer verminderten Lebensqualität [137–139] und hat somit einen enormen Einfluss auf das Leben von Patienten. Künzel et al. konnten eine verminderte Lebensqualität bei PHA-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung nachweisen, am stärksten betroffen waren davon unbehandelte Patienten und Patienten unter MRA-Therapie, dabei gaben Frauen eine schlechtere Lebensqualität an als Männer [83]. Erste Untersuchungen mittels Schlaf-EEG (Anzahl n = 19) konnten trotz berichteter Schlafstörungen zwar keine Unterschiede zwischen PHA-Patienten und gesunden Kontrollen aufzeigen, PHA-Patienten neigten jedoch eher zu Angst und Depression. Außerdem wurde in dieser Untersuchung eine positive Korrelation zwischen Höhe des Blutdruckes und Schweregrad von Depression und Angst nachgewiesen [140]. In unserer multivariaten Regressionsanalyse waren neben weiblichem Geschlecht auch ein niedrigerer systolischer und höherer diastolischer Blutdruck Prädiktoren für einen höheren PSQI-Wert.

Eine eingeschränkte Schlafqualität ist zudem mit vermehrtem psychosozialen Stress assoziiert (u.a. Korrelationen mit BMI, C-reaktivem Protein, Zorn, Feindseligkeit und Depression), der wiederum selbst ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ 2 [141] darstellt. Im Einklang hierzu konnte gezeigt werden, dass schlechte Schlafqualität wie auch zu wenig Schlaf unter anderem das Risiko für Hypertonus, Diabetes mellitus Typ 2 und Übergewicht begünstigen [103]. Kardiovaskuläre Erkrankungen wie auch das metabolische Syndrom treten auch beim PHA vermehrt auf [142]. Psychosozialer Stress als möglicher Mediator zwischen Schlafqualität und den genannten Komorbiditäten sollte in künftigen Studien miteingefasst werden.

Des Weiteren könnte in zukünftigen Studien noch berücksichtigt werden, dass ein exzessiverer Lebensstil mit kürzeren Schlafzeiten einen relevanten Einflussfaktor auf den Schlaf darstellt, welcher zu einem Hypertonus – möglicherweise durch Arousal infolge von erhöhter Sympathikusaktivität – führt [143].

Beispielsweise wurde in unserer Studie nicht erfasst, ob ein Patient im Schichtdienst tätig war. Zwar erfasst der deutsche PSQI neben Schlafdauer, Schlaflatenz, Störfaktoren für den Schlaf und Schlafmedikamenten, noch Alter, Geschlecht und eine orientierende Information über den Beruf, weitere Items, die den Lebensstil (wie Alkoholgenuss und Rauchen) und die Schlafhygiene (Schichtdienst, Reisen, Krankenhausaufenthalte) erfragen, könnten hier aber wichtige zusätzliche Erkenntnisse liefern.

4.5 Komorbiditäten bei Primärem Hyperaldosteronismus und deren Assoziation mit Tagesschläfrigkeit bzw. Schlafstörungen

Vermehrte Tagesschläfrigkeit ist u.a. ein Symptom bei Schlaflosigkeit [144], aber auch mit Schlafstörungen infolge anderer Erkrankungen wie Depression [77], DMT2 [77,145], Asthma [146], COPD [147], Restless legs Syndrom [145,148] Angsterkrankung oder chronischen Schmerzen [145] assoziiert.

4.5.1 Angsterkrankung und Depression

Im Vergleich von Visite V1 zu V2 (also in Kohorte 2) wurden bei V2 Depression und Angsterkrankung signifikant häufiger angegeben (jeweils 4 Neudiagnosen). In der Allgemeinbevölkerung ist die Prävalenz einer Depression im Alter geringer als bei jüngeren Patienten [149]. Auch die Prävalenz einer Angsterkrankung steigt zunächst von der Kindheit bis zum mittleren Lebensalter um im höheren Alter abzusinken [150], wobei es Hinweise gibt, dass im Alter je nach Dekade einige Angsterkrankungen (nach dem 50. bzw. dem 65. Lebensjahr) ansteigen bzw. vermehrt auftreten [151,152]. Die Art der Angsterkrankung wurde in unserer Studie nicht differenziert. Auf den ersten Blick erscheint eine nahezu 200 % Steigerung der Prävalenz einer Angsterkrankung bzw. mehr als 100 % Steigerung der Depression in der Kohorte 2, innerhalb der kurzen Zeit zwischen V1 (2 Patienten mit Angsterkrankung und 3 Patienten mit Depression) und V2 – also ca. 1,3 Jahre später – extrem hoch, jedoch beschrieben Bijl et al. bereits eine 12-Monatsprävalenz der Depression von ca. 5% und bei Angsterkrankungen sogar 7 – 12 % [153,154]. Zumindest die in dieser Arbeit gesehene Inzidenz an neudiagnostizierten Depressionen ist somit im Bereich der zu erwartenden Prävalenz. Eine weitere

Möglichkeit ist, eine erhöhte Awareness des Studienpersonals bezüglich Depression bzw. Angsterkrankung als Komorbidität beim PHA und dass diese zumindest teilweise schon früher vorlagen und nur bis V2 nicht diagnostiziert waren. Dass generell mehr Depressionen diagnostiziert wurden als in einer Allgemeinbevölkerung zu erwarten wären – und hierdurch in V2 schließlich eine Korrelation zwischen Depression und Tagesschläfrigkeit nachweisbar war – verwundert nicht, sondern ist a.e. dem PHA geschuldet.

Tagesschläfrigkeit bzw. Schlafstörungen sind häufig mit einer Depression assoziiert [135,153,155,156] und haben typischerweise auch eine schlechtere Schlafqualität [157,158]. Bei der Angsterkrankung ist die Studienlage nicht einheitlich. Die meisten Studien weisen jedoch auf einen Zusammenhang zwischen Angsterkrankung und Tagesschläfrigkeit bzw. Schlafstörungen hin [123,135,155,156]. Dahingegen konnten Hayley et al. keine Assoziation von Tagesschläfrigkeit und Angsterkrankungen aufzeigen [153].

Sowohl die Depression als auch eine Angsterkrankung sind nicht nur häufig mit PHA bzw. OSA, sondern auch mit Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert [60,159–161]. Inwiefern also erhöhte ESS-Werte direkt auf einen PHA zurückzuführen sind, muss in zukünftigen Studien geklärt werden.

Auch vermuten Olson et al. einen Einfluss emotionaler bzw. psychologischer Faktoren auf den ESS, da die Autoren eine Korrelation zwischen Tagesschläfrigkeit gemessen durch den ESS und weiteren psychologischen Symptomen wie Feindseligkeit oder depressiven Beschwerden fanden [162].

4.5.2 Diabetes mellitus Typ 2

Diabetes mellitus Typ 2 wird bei Patienten mit PHA häufiger beschrieben [108] und ist mit vermehrter Tagesschläfrigkeit assoziiert [163]. Diabetes mellitus Typ 2 war in unserer Kohorte 1 (prätherapeutisch) bei 20 % vorliegend (beispielhaft beim ESS) und in der Kohorte 2 (zum Zeitpunkt der Visite 1) hatten 44,1 % der Patienten einen Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert. Im Vergleich hierzu waren 2010 in der Allgemeinbevölkerung mit 9,9 % deutschlandweit deutlich weniger Menschen an einem Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt (nach Standardisierung der untersuchten Versichertenkohorte) [164]. Dies bekräftigt die Assoziation von PHA und Diabetes mellitus Typ 2. In Mephisto waren trotz hoher Detektionsrate von Diabetes mellitus

Typ 2 keine Korrelationen zwischen (prä-) diabetischer Stoffwechsellage und ESS, Erschöpfungsneigung und PSQI-Scores nachweisbar.

4.5.3 Chronische Niereninsuffizienz

Eine weitere Beobachtung war die häufig eingeschränkte GFR.

In Kohorte 1 war die Nierenfunktion nur leicht reduziert mit einer GFR < 89 ml/min/1,73m². Dies entspricht im Durchschnitt somit einem Stadium 2 der chronischen Niereninsuffizienz. Das Alter der Studienteilnehmer lag prätherapeutisch im Schnitt bei 48 Jahren und nach Einleiten der Therapie bei ca. 49 Jahren.

In Kohorte 2 lag die Niereninsuffizienz der Patienten innerhalb des Stadiums 3. Das Alter in Kohorte 2 lag durchschnittlich zwischen 59 und 61 Jahren. Patienten mit PHA scheinen damit im Schnitt eine leicht niedrigere GFR zu haben als in der (isländischen) Allgemeinbevölkerung beschrieben [165].

Die chronische Niereninsuffizienz ist häufig mit einer schlechten Schlafqualität assoziiert [87,166] und unterliegt einem in der Literatur umfangreich beschriebenen negativen Einfluss von Erkrankungen des Schlafes, insbesondere der OSA. Dies wurde im Review von Turek, Ricardo und Lash zusammengefasst: Schlafkrankheiten können durch die Risikofaktoren Hypertonus, Diabetes mellitus Typ 2 sowie Übergewicht bzw. Adipositas zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen [103]. Auch ein direkter Einfluss vermittelt durch das RAAS-System und eine Überaktivität des Sympathikussystems sind beschrieben [103].

Zu berücksichtigen ist auch der BMI in beiden Kohorten, der durchschnittlich im prä-adipösen Bereich von 28 bis 29 lag. Schlafstörungen erhöhen das Risiko für eine Adipositas wie in den beiden Übersichtsarbeiten 2018 von Reutrakul bzw. Koren und Kollegen jeweils ausführlich beschrieben wurde [167,168]. Die Adipositas wiederum ist wie gerade beschrieben ein Risikofaktor für die chronische Niereninsuffizienz [169].

4.6 Vergleich der spezifischen Therapien Adrenalektomie und Mineralokortikoidantagonist

Erstmals konnte mittels dieser Studie gezeigt werden, dass bezüglich der Tagesschläfrigkeit, Erschöpfungsneigung wie auch Schlafqualität bei PHA-Patienten

kein Unterschied zwischen den spezifischen Therapieformen Adrenalektomie oder MR-Antagonist besteht: Die Blutdruckwerte waren nach Therapieeinleitung mit MRA oder ADX in Kohorte 1 gut kontrolliert. In der Literatur ist eine Blutdrucksenkung unter MRA gut beschrieben: Spironolacton senkt den Blutdruck im Vergleich zu Eplerenon mindestens gleichwertig [170] oder sogar stärker als Eplerenon [48]. Ein bedeutender positiver Aspekt von Eplerenon sind die im Vergleich zu Spironolacton seltener auftretenden antiandrogenen Nebenwirkungen wie Gynäkomastie und Brustspannen [48].

Eine biochemische und klinische Heilung des PHA entsprechend des Konsenspapiers der POSA-Studie, d.h. langfristige Normalisierung der Aldosteronwerte und somit auch des Blutdruckes, ist durch MRA nicht möglich. Wohingegen eine vollständige klinische Heilung bei Adrenalektomierten bei durchschnittlich 37 % [171], in früheren Untersuchungen bei 35 bis 62 % erreicht wurde [38,40]. Heilung wurde bei Williams et al. entsprechend der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Bluthochdruck als normaler Bluthochdruck (d.h. ambulante Messung <140/90 mmHg oder häusliche Messung <135/85 mmHg oder ambulante Tagesmessung <135/85 mmHg oder ambulante 24h-Messung <130/80 mmHg) ohne antihypertensive Medikation definiert [171], bei den früheren Studien war diese definiert als Blutdruckabsenkung unter 149/90 mmHg bzw. Normalisierung des Blutdruckes jeweils ohne antihypertensive Medikation [38,40].

Untersuchungen, ob eine Adrenalektomie oder eine Therapie mit MRA zu einer Verbesserung der Schlafqualität führen können, gab es bisher nicht. Zumindest wurde in einer japanische Studie, eine Verbesserung von Schlaf- und Lebensqualität durch die Kombinationsbehandlung mit einem Angiotensin-Rezeptorblocker und Thiaziddiuretikum erreicht [172].

Nachgewiesen ist außerdem, dass eine Behandlung mit Spironolacton wie auch eine ADX sich positiv auf die Lebensqualität auswirken. In einer australischen Studie verbesserten beide Therapieoptionen die Lebensqualität, wobei eine ADX eine schnellere Verbesserung herbeiführte [53].

Die allgemeine Wirksamkeit von Spironolacton und Eplerenon wie auch ADX ist bereits gut untersucht [38–40,42,48,51].

Im Durchschnitt sanken die Aldosteronspiegel und ARQ sowie die Anzahl der Antihypertensiva, entsprechend stieg der Reninwert nach Einleiten einer PHA-spezifischen Therapie in Kohorte 1, aufgrund der geringen Anzahl an

Studienteilnehmern, die bis zur Auswertung in unsere Studie eingeschlossen waren, konnte keine Differenzierung bezüglich der einzelnen Therapieformen stattfinden. Insgesamt spricht dies jedoch für einen Therapieerfolg. Hundemer et al. konnten eine Assoziation zwischen supprimierten Renin unter MRA und dem vermehrten Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen nachweisen, wohingegen Patienten mit nicht-supprimierten Renin im Vergleich zu Hypertoniepatienten ohne PHA keine vermehrten kardiovaskulären Ereignisse hatten [131].

Patienten mit einem MR-Antagonisten in der Medikation nahmen signifikant mehr Antihypertensiva ein um einen gut eingestellten Blutdruck zu erreichen.

Aldosteron stieg teilweise im Verlauf von V1 zu V2 an, wobei der Aldosteronwert wie auch die ARQ bei den Patienten unter MRA-Therapie wie zu erwarten signifikant höher war als bei Adrenalektomierten. Interessanterweise sind erhöhte Aldosteronspiegel häufig bei Patienten mit Schlafstörungen [19,65,96]. Wir konnten jedoch – wie bereits zu Beginn des Abschnittes erwähnt – keine Unterschiede zwischen den Therapieformen ADX und MRA in Bezug auf Tagesschläfrigkeit, Erschöpfung und Schlafqualität detektieren, insbesondere auch nicht zwischen den MR-Antagonisten Spironolacton und Eplerenon.

Jeweils 4 der Patienten unter Spironolacton und Eplerenon hatten eine OSA, die ESS-Werte differierten jedoch nicht im Vergleich zu den anderen Patienten mit MRA ohne OSA.

Die MR-Antagonisten scheinen jedoch in der Behandlung der OSA erfolgreich zu sein [100,101]. So zeigten Gonzaga et al. 2010, dass die Behandlung mit einem MR-Antagonisten zur Verbesserung der Schlaf-Apnoesyndrome führt, was auf einen möglichen Zusammenhang zwischen OSA und Flüssigkeitsretention zurückgeführt wird. Die Hypothese ist, dass die Flüssigkeitsretention zu einem oropharyngealen Ödem und so zu OSA führt [19]. Dies könnte auch ein möglicher Pathomechanismus bei Patienten mit PHA sein. Der Halsumfang wurde in Mephisto nicht erhoben, sodass wir dazu keine Analyse durchführen konnten.

4.7 Die nächtliche Blutdruckabsenkung – Dipper im Vergleich zu Non-Dipper

Bei Patienten mit physiologischer nächtlicher Absenkung des Blutdruckes, sog. Dipper, verglichen mit Patienten ohne entsprechende Absenkung, sog. Non-Dipper unterschieden sich prätherapeutisch nicht bezüglich des Ausmaßes an

Tagesschläfrigkeit und Erschöpfungsneigung. Nach Einleiten einer Therapie zeigten sich im GBB-24 wie auch in der ESS zwar eine Tendenz zugunsten der Non-Dipper, d.h. Patienten, denen die physiologische nächtliche Absenkung fehlte hatten eine tendenziell niedrigere Tagesschläfrigkeit bzw. Erschöpfungsneigung (ESS $11,20 \pm 4,03$ versus $6,33 \pm 3,50$ bei Non-Dipper; $p = 0,06$), jedoch erreichten die Werte nicht das geforderte Signifikanzniveau. Aufgrund der sehr kleinen Kohorte von insgesamt nur 9 Patienten (4 Dipper und 5 Non-Dipper) sind diese Ergebnisse mit größter Vorsicht zu betrachten. Die Studienlage zu Tagesschläfrigkeit und zirkadianer Rhythmik des Blutdruckes zeigt eine Assoziation von Tagesschläfrigkeit (bzw. hohen ESS-Scores) mit niedrigerem nächtlichen Blutdruckabfall bzw. [173–175]. Ob dieser Zusammenhang zwischen Tagesschläfrigkeit und nächtlicher Blutdruckabsenkung auch bei Patienten mit PHA besteht, wurde nach unserem Wissen bisher nicht untersucht.

In der Untersuchung der Schlafqualität lagen – wie bereits zuvor beschrieben – die Werte der Patienten der Kohorte 1 und 2 im Durchschnitt oberhalb des Cut-offs von 5 für schlechten Schlaf, das Schlafqualitätsniveau war zwischen den Kohorten nicht signifikant verschieden.

Bei den Patienten, die in Kohorte 1 den PSQI ausfüllten, waren 70 % Non-Dipper, in Kohorte 2 waren es im Vergleich lediglich 42,9 %. d.h. obwohl sich die Kohorten im Anteil der Non-Dipper sehr deutlich unterschieden, findet sich dieser Unterschied nicht im Schlafqualitätsniveau wieder, auch die Schlafqualität in der Gruppe der physiologischen Dipper war schlecht.

Im Gegensatz zu unserer Untersuchung fanden Erden et al. heraus, dass Patienten mit neu diagnostiziertem Hypertonus Stadium I, die nachts keinen regulären Blutdruckabfall hatten (also Non-Dipper) hohe PSQI-Werte – als Ausdruck schlechter Schlafqualität – im Vergleich zu Patienten mit physiologischem nächtlichem Blutdruckabfall hatten [176], ähnliches fanden auch Yilmaz et al. heraus [177].

Die aktuell untersuchten Kohorten unterscheiden sich von den Patienten der eben genannten Studien allein schon durch das Merkmal an einem PHA erkrankt zu sein. Dies bedingt ein höheres kardiovaskuläres Risiko und führt zu einer größeren Anzahl an Komorbiditäten, zudem sind die Patienten unserer Studie älter. Patienten mit OSA [178] und Patienten mit therapieresistentem Hypertonus haben häufiger keinen nächtlichen Dip [179,180].

Dass sich in unserer PHA-Kohorte trotzdem Dipper und Non-Dipper nicht in ihrer Schlafqualität wesentlich unterscheiden suggeriert zumindest, dass zusätzliche Einflussfaktoren über die OSA hinaus die Schlafqualität bei Patienten mit PHA mindern könnten.

Der nächtliche Blutdruckabfall bei PHA ist bisher nur in kleinen Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen untersucht: Rabbia et al. konnten ebenso wie Middeke und Schrader ein vermehrtes Auftreten von Non-Dippern bei PHA nachweisen [181,182]. Auch eine tschechische Arbeitsgruppe konnte einen verminderten nächtlichen Dip bei PHA nachweisen [183]. Uzu et al. zeigten, dass Salzrestriktion wie auch ADX bei PHA den nächtlichen Dip wiederherstellen konnte [184]. Andere Studien zeigten hingegen bei Patienten mit PHA eine ungestörte zirkadiane Rhythmik des Blutdruckprofils [185–187].

Es ist bekannt, dass die Aldosteron- und Reninausschüttung mit dem Schlafrhythmus synchronisiert und physiologisch nachts im Tiefschlaf höher sind [188,189]. Bei OSA mit ihrer bekannten Schlafragmentierung durch Hypoxien mit Arousals [190] konnte gezeigt werden, dass eine CPAP-Therapie den Aldosteronspiegel im Plasma senkte [173]. Die CPAP-Therapie reduziert die nächtlichen Hypoxie und begegnet damit eben genanntem Pathomechanismus [190].

Wie bereits erwähnt demonstrierten Yilmaz et al., dass ein nicht physiologischer Blutdruckabfall mit schlechterer Schlafqualität assoziiert ist: Non-Dipper haben eine schlechtere Schlafqualität (entsprechend einen höheren PSQI-Ergebnis) als Dipper [177]. Loredo et al. fanden wiederum in ihrer Studie mit 44 Probanden heraus, dass trotz hoher Prävalenz von Non-Dippern (84%) unter Patienten mit leichter bis schwerer OSA die Schlafqualität unabhängig des Dips war [178].

Die Einschätzung der Schlafqualität und die Diagnose einer OSA erfolgten bei Loredo et al. durch objektive Messwerte mittels Polysomnographie und nicht mittels Fragebögen [178]. Diese Ergebnisse unterstützen die Ergebnisse unserer Studie, denn auch in unserer Fragebogen-basierten Untersuchung konnte kein Unterschied in der Schlafqualität oder der Tagesschläfrigkeit bei nicht-therapierten PHA-Patienten mit und ohne nächtliche Blutdruckabsenkung beobachtet werden.

Wir konnten keinen Unterschied im Dip-Verhalten zwischen Patienten mit ADX oder MRA feststellen. Die vorliegenden Ergebnisse wie auch die Studienlage zu Schlafqualität und nächtlicher Blutdruckabsenkung weisen in den unterschiedlichen Kollektiven nur teilweise eine Assoziation von Schlafqualität und Dipping nach. Im

Besonderen ist somit eine Untersuchung mit der Frage nach Kausalitäten bei Patienten mit gemeinsamem Vorliegen von PHA und OSA und eine dieser Entitäten allein interessant.

4.8 Geschlechtsspezifische Unterschiede

In dieser Studie wurden geschlechtsspezifische Unterschiede innerhalb der drei Fragebögen beobachtet: Frauen hatten eine schlechtere Schlafqualität sowie eine höhere Erschöpfungsneigung als Männer (in Kohorte 2, V2), dabei hatten 14 % der Männer und 24 % der Frauen eine erhöhte Tagesschläfrigkeit (kein signifikanter Unterschied).

Frauen und Männer in Kohorte 2 unterschieden sich jedoch bezüglich ihrer demographischen Daten besonders in der Teilkohorte der ESS: Frauen waren im Vergleich zu Männern jünger und hatten einen niedrigeren BMI (bzw. tendenziell jünger und tendenziell schlanker in den Teilkohorten zu Erschöpfungsneigung und Schlafqualität). Auch in Kohorte 1 waren Männer im Schnitt mehr als 10 Jahre älter als die Studienteilnehmerinnen. In Bezug auf die Komorbiditäten Angsterkrankung, Depression, Nikotinabusus, (prä-) diabetische Stoffwechsellage sowie OSA differierten die Geschlechter nicht. Wie bereits im Abschnitt 4.1 Tagesschläfrigkeit und PHA diskutiert, steigt die Prävalenz von Schlafstörungen im Alter [127], sodass wir lediglich auf das Alter bezogen entsprechend in der älteren Gruppe, also in unserer Studie bei Männern, die schlechteren Ergebnisse in den Fragebögen erwartet hätten. Auch ist bekannt, dass Fatigue und Erschöpfung bei Männern mit dem Alter zunehmen [191], Frauen leiden hingegen beispielsweise häufiger an Schlaflosigkeit, insbesondere mit steigendem Alter [70].

Auch Madrid-Valero et al. konnten zeigen, dass ein höheres Lebensalter ein Risikofaktor für schlechtere Schlafqualität ist [192]. Geschlechtsspezifische Unterschiede der Schlafqualität und Lebensqualität im Allgemeinen sind in der Literatur beschrieben.

So hatten bei Okubo et al. Frauen einen signifikant höheren PSQI-Wert als Männer, Frauen hatten dabei zwar u.a. seltener ein metabolisches Syndrom, Bluthochdruck, niedrigeren BMI und hatten einen niedrigeren Nikotin- und Alkoholkonsum, Männer hingegen hatten deutlich seltener eine Depression oder Bluthochdruck. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist aufgrund der differierenden Komorbiditäten

eingeschränkt [193]. Die Ergebnisse weiterer Studien unterstützen jedoch die – wie bei Okubo et al. und unserer Studie gesehene – schlechtere Schlafqualität bei Frauen im Vergleich zu Männern [141,194], wobei bei Bruno et al. Frauen häufiger Symptome einer Depression angaben [194].

Die Studienlage zur Geschlechterverteilung der Tagesschläfrigkeit ist nicht einheitlich. In einer Studie über australische Arbeiter unterschieden sich Männer und Frauen in Bezug auf die Tagesschläfrigkeit nicht bei einer Prävalenz der vermehrten Tagesschläfrigkeit von 10,9 % [195]. Auch in der vorliegenden Studie waren im ESS-Wert keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern zu verzeichnen, insgesamt waren die Werte im Durchschnitt < 10. Immerhin 18,1 % der Patienten von Kohorte 1 und 2 hatten jedoch eine vermehrte Tagesschläfrigkeit (mit ähnlicher Geschlechterverteilung). Wiegner et al. detektierten in ihrer Studie Tagesschläfrigkeit häufiger bei Frauen als bei Männern [133].

Frauen der Kohorte 2 hatten bei V2 eine höhere Erschöpfungsneigung angegeben als Männer, dabei hatten die Frauen häufiger eine Adrenalektomie, nahmen anschließend weniger Antihypertensiva ein und hatten dabei einen besser eingestellten Blutdruck als die Männer, welche vermehrt mit einem MR-Antagonisten behandelt wurden. Die Häufigkeiten der Komorbiditäten Angsterkrankung, Depression, OSA und (prä-) diabetische Stoffwechsellage waren zwischen den Geschlechtern nicht verschieden. Dies unterstreicht die Subjektivität der Ergebnisse, möglicherweise sind Frauen in Bezug auf ihre Beschwerden kritischer als Männer. Auch Baldwin et. al zeigten, dass Frauen und Männer sich in der „Sleep Heart“-Studie gleichermaßen häufig schläfrig fühlten, jedoch weniger Frauen einen ESS-Wert >10 hatten. Die Autoren vermuten, dass Frauen eher ihre Beschwerden berichten und diese möglicherweise auch anders wahrnehmen als Männer [196].

Des Weiteren ist bekannt, dass der Widerstand der oberen Atemwege bei Männern größer ist als bei Frauen [197]. Ein höherer Atemwegswiderstand, der auch bedingt durch teilweisen oder vollständigen Kollaps der oberen Atemwege sein kann, führt zu transienten Hypoxien [198]. Diese wiederum sind kennzeichnend für eine OSA [198], die wie zuvor bereits ausgeführt, die Schlafqualität negativ beeinflusst.

In unserer Untersuchung hatten jedoch Frauen eine schlechtere Schlafqualität und die Häufigkeit einer OSA unterschied sich zwischen Geschlechtern nicht wesentlich. OSA ist somit entweder bei Frauen nicht ausreichend diagnostiziert oder nicht die einzige Ursache für die schlechtere Schlafqualität bei Frauen.

Es gibt erste Hinweise auf eine genderabhängige Regulation des RAAS: Bei Männern waren höhere Aldosteronwerte mit einem höheren Extrazellulärvolumen und höherem Blutdruck als bei Frauen assoziiert [199]. Auch die Ergebnisse von Apostolopoulou et al. legen Genderunterschiede in der RAAS-Regulation nahe: unbehandelte Frauen hatten mehr depressive Symptome als unbehandelte Männer [200]. Engler et al. vermuten aufgrund unterschiedlicher Schlaf-EEG bei Männern und Frauen ebenfalls einen geschlechtsabhängigen Einfluss von erhöhten Aldosteronwerten [140]. In unserer Studie hatten Frauen der Kohorte 2 jedoch niedrigere Aldosteronwerte als Männer und in Kohorte 1 sahen wir keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern, sodass der genderabhängige Einfluss des RAAS weiter unklar bleibt. Ob bei Frauen mit PHA andere bzw. weitere Risikofaktoren vorliegen, die die Schlafqualität mindern, muss in weiteren Studien – ggf. unter Einsatz einer Polysomnographie und engmaschigen Blutkontrollen – evaluiert werden.

Es ist bekannt, dass Östrogen einen protektiven Effekt auf das kardiovaskuläre System hat, indem es u.a. zu Vasodilation führt, die Stickstoffmonoxid-Verfügbarkeit erhöht und modulierend auf den Sympathikus und das RAAS wirkt. Dies wurde im Review von Di Giosa et al. zusammengefasst [201].

Mit dem Abfall von Östrogenspiegeln im Blut steigt nicht nur das kardiovaskuläre Risiko an [202], nach der Menopause steigt auch das Risiko an einer OSA zu erkranken [203], sodass wir einen Unterschied in der Schlafqualität bei den Frauen > 60 Jahren erwartet hätten.

In der Untersuchung von Frauen um die Menopause (40. bis 59. Lebensjahr) und Frauen über 60 Jahre sahen wir jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen ESS-, PSQI- und GBB-24- Werten, allerdings wurde die Menopause auch nicht direkt abgefragt; die Einteilung erfolgte nach etwaiger Gruppengröße und orientierte sich an bekannten Altersverteilungen für die Menopause [204].

Wie bereits erwähnt, haben Frauen in der Menopause niedrige Östrogenspiegel, diese führen zu endothelialer Dysfunktion und erhöhtem BMI. Beides sind wiederum wichtige Faktoren in der Entstehung des Hypertonus in diesem Lebensabschnitt [202].

Außerdem beklagen Frauen im Klimakterium meist typische vasomotorische Beschwerden wie Schwitzen und Hitzewallungen, welche den Schlaf stören können [205]. Aber auch Schlaflosigkeit direkt kann ein Symptom der Menopause sein

[205,206]. Schlaf ist ein wichtiger Bestandteil der Lebensqualität. Die Lebensqualität wurde bereits mittels Fragebogen (SF-12) in Mephisto untersucht. Hier zeigte sich, dass PHA-Patienten eine geringere Lebensqualität angaben als die Vergleichspopulation in Deutschland, besonders Frauen mit PHA gaben eine stärkere Einschränkung der körperlichen und geistigen Gesundheit an [83]. Eine iranische Studie an 380 menopausalen Frauen konnte ebenfalls einen negativen Effekt von Schlaflosigkeit und vermehrter Tagesschläfrigkeit auf die Lebensqualität aufzeigen. Hitzewallungen waren in dieser Untersuchung die häufigste Beschwerde [207]. Vasomotorische Symptome wurden in unserer Studie nicht abgefragt. Ein Vergleich von Patientinnen mit PHA vor, während und nach der Menopause – gemessen an Hormonspiegeln und weiteren Biomarkern – und deren Beschwerdeerfassung ist eine interessante Untersuchung für künftige Studien.

Suarez et al. konnten keinen Unterschied bei den PSQI-Gesamtscores zwischen Männern und Frauen finden, konnten jedoch nachweisen, dass Frauen durch höhere psychosoziale und physiologische Faktoren (wie C-reaktives Protein, BMI) ein höheres kardiovaskulären Risiko hatten und somit z.B. häufiger einen Diabetes mellitus entwickelten [141].

Der PHA und seine bekannten Komorbiditäten teilen somit immer wieder Risikofaktoren bezüglich der Schlafqualität und Tagesschläfrigkeit, sodass auch ein additiver, negativer Effekt auf die in unserer Studie untersuchten Tagesschläfrigkeit, Erschöpfungsneigung und Schlafqualität nicht unwahrscheinlich imponiert. Es ist daher umso bedeutender, dass entsprechend schlechtere Ergebnisse in Bezug auf Tagesschläfrigkeit, Erschöpfung und Schlafqualität therapiert wie auch die Grunderkrankung des PHA bestmöglich behandelt werden um eine gute Lebensqualität für die Patienten zu erreichen.

4.9 Limitierungen der Studie

Bei Mephisto handelt es sich um eine multizentrische Studie. Trotz der Vorteile (bessere Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse) beinhaltet eine multizentrische Studie immer das Risiko, dass Unterschiede in den einzelnen Zentren im Vorgehen, bei Laboruntersuchungen und auch der Dateneingabe auftreten. Alle Mitarbeiter der Studie wurden in das Design der Studie umfangreich eingewiesen und wichtige Arbeitsabläufe in Studienprotokollen festgehalten. Zudem fanden Supervisionen

durch das Hauptzentrum in München an allen Standorten statt, um Diskrepanzen so gering wie möglich zu halten. Bei der Eingabe ins Register wurden Qualitätskontrollen durchgeführt. Die Eingabe erfolgte in der Regel durch Doktoranden und Studienschwestern, die entsprechend geschult waren.

Die Studienpopulationen können durch unterschiedliche Zuweisungen von ambulant differieren. Positiv ist in jedem Fall, dass die Zentren in Deutschland verteilt waren, beide Geschlechter gut abgebildet werden und auch die Altersverteilung von 22 bis 81 Jahre ein breites Spektrum der Bevölkerung widerspiegelt.

Zu Studienbeginn wurde der PSQI in Würzburg und München nicht regelmäßig ausgefüllt, teilweise waren die Fragebögen auch unvollständig oder mit mehrfach Nennungen angekreuzt. Letzteres war auch bei der ESS und beim GBB-24 der Fall. Unvollständige oder fehlerhafte Fragebögen wurden nicht in die Analyse eingeschlossen. Hierdurch entstanden für jeden Fragebogen unterschiedlich große Patiententeilkohorten, was die Ergebnisinterpretation erschwert. Korrelationen zwischen den Fragebögen wurden nicht durchgeführt. Die Teilkohorten von ESS und GBB-24 unterschieden sich nur bei wenigen Patienten und waren daher sehr ähnlich. Insgesamt handelt es sich um kleine Kohorten, die dazu führen können, dass kleinere Unterschiede nicht aufgedeckt oder aber auch überschätzt werden. Da die Studie nur zur Hypothesengenerierung angelegt war, wurde auf eine Korrektur für multiples Testen verzichtet. Dies muss bei der Interpretation der Ergebnisse kritisch berücksichtigt werden.

Die Aufteilung auf die Therapiegruppen erfolgte nicht randomisiert. Die Entscheidung zur jeweiligen Therapie war von der Art des PHA wie auch vom Allgemeinbefinden und Patientenwunsch abhängig und beeinflusste gegebenenfalls die Therapie. Eine Aussage bezüglich Ursache-Wirkungsbeziehung kann nicht getroffen werden. Doppelblinde randomisierte Studien wären zwar prinzipiell eine Lösung, um dieses Problem zu überwinden, eine Schein-Operation jedoch ethisch mindestens schwierig zu vertreten.

Es gab insgesamt sechs Patienten im Register, die weder adrenaletomiert wurden, noch einen MR-Antagonist erhielten, der Grund hierfür ist nicht bekannt.

Viele der Ergebnisse basieren auf Fragebögen, denen eine subjektive Komponente immanent ist.

Ein heutzutage oft genutztes Messinstrument für Tagesschläfrigkeit ist der Multiple Sleep Latency Test (MSLT), der mit einer Polysomnographie durchgeführt wird und

hierdurch Zeit- und ressourcenaufwendig ist. Die ESS hingegen ist ein einfacher, schnell durchzuführender Test, der in vielen Sprachen validiert ist. Die brasilianische Arbeitsgruppe um Fuchs zeigte, dass der Berliner Fragebogen eine höhere Sensitivität und Spezifität als die ESS hat um OSA (mit einem $AHI \geq 10$) bei Patienten mit therapieresistentem Hypertonus zu screenen (im Vergleich zu gut eingestelltem Hypertonus) [208].

Nishiyama et al. empfahlen gar ESS und PSQI bei Patienten mit niedrigem Risiko für OSA gar nicht mehr anzuwenden [209]. Wir untersuchten jedoch die Schafqualität der PHA-Patienten, welche subjektiv und von vielen Faktoren abhängig ist und die einer Hochrisikogruppe für eine OSA angehören.

PSQI, ESS und Erschöpfungsneigung des GBB-24 sind subjektive, retrospektive Fragebögen und geben einen kurzen Überblick über das selbstbewertete Befinden, der PSQI immerhin noch von den letzten vier Wochen. Einschränkend muss erwähnt werden, dass der GBB-24 überwiegend im deutschsprachigen Raum genutzt wird und so eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf internationale Ebene einschränkt. International gebräuchlicher sind hier der „Maastricht Vital Exhaustion“-Fragebogen oder der Fragebogen zur Fatigue „Multidimensional Fatigue Inventory“ [210,211].

Die Fragebögen sind nicht zur Ursachenfindung geeignet. Objektive und abklärende Methoden wie Polysomnographien wurden nicht standardmäßig durchgeführt. Studienteilnehmern mit hohen PSQI- und ESS-Werten wurde eine Polysomnographie ambulant angeraten um eine mutmaßliche Schlafstörung weiter abzuklären.

Weiterhin beeinflussen unregelmäßige Schlaf- und Wachrhythmen wie bei Schichtarbeit oder Zeitverschiebungen nach Reisen den Schlaf [212]. Diese wurden in Mephisto nicht erfasst.

Zudem wurden Medikamente insbesondere die Verteilung und Einnahme von Hypnotika nicht untersucht, der Nikotinkonsum wurde nur pauschal (ja / nein) in die Auswertung einbezogen. Weiterhin wurden Profession und sozioökonomischer Status nicht erfasst. In der aktuellen Arbeit unterschieden sich PHA-Patienten, die einen Fragebogen ausgefüllt haben hinsichtlich klinischer und laborchemischer Parameter nicht wesentlich von denen, die keinen Fragebogen ausgefüllt haben. Eine Vergleichsgruppe mit primärer Hypertonie gab es nicht. Somit kann durch die vorliegende Arbeit keine Aussage getroffen werden, ob die beschriebenen Ergebnisse ein tatsächlicher Aldosteroneffekt sind oder durch erhöhten Blutdruck bedingt sind.

5. Zusammenfassung

Der PHA ist eine häufige Ursache einer sekundären Hypertonie und mit vermehrten kardiovaskulären Komorbiditäten sowie Niereninsuffizienz oder OSA vergesellschaftet. Die Behandlung einer bilateralen Hyperplasie erfolgt standardmäßig mit einem MRA, die einseitige Form wird in der Regel operativ behandelt. Viele Studien zeigten bereits einen Zusammenhang zwischen der Schlafstörung OSA und einer Hypertonie, insbesondere der therapieresistenten Form, beide Erkrankungen sind wiederum mit einer vermehrten Morbidität vergesellschaftet.

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir die Schlafqualität, Erschöpfungsneigung und eine vermehrte Tagesschläfrigkeit als möglichen Ausdruck eines schlechten Schlafes durch Fragebögen bei Patienten mit PHA. Bisher gibt es unseres Wissens nach keine Studien zu PHA und Schlafqualität. Zudem ist bisher nicht bekannt, ob die spezifische Behandlung des PHA mittels ADX oder MRA zu einer Verbesserung des Schlafes führt und ob Geschlechterunterschiede vorliegen.

Im Rahmen des Conn-Registers wurden zwischen 2008 und 2011 bei 313 Patienten Komorbiditäten, Ergebnisse von Fragebögen wie auch klinische und paraklinische Parameter regelmäßig erfasst und in eine gemeinsame Datenbank eingegeben. Die Kohorte 1 – d.h. 15 Patienten mit Neudiagnose eines PHA – wurde vor und nach Einleiten einer Therapie untersucht. Kohorte 2 umfasst 96 Patienten, die bereits seit längerem für einen PHA spezifisch behandelt wurden. Die Gruppen wurden nochmals nach Fragebogen ESS, PSQI und GBB aufgeschlüsselt, sodass diese Teilgruppen in der Größe variieren. Die Kohorten wurden mittels ESS über eine vermehrte Tagesschläfrigkeit, den PSQI zur Schlafqualität und eine Teilkomponente der Kurzform des Gießener Beschwerdebogens zur Erschöpfungsneigung befragt. Für statistische Untersuchungen wurde das Programm IBM SPSS Statistics genutzt.

Die untersuchten Patienten mit PHA hatten häufig eine schlechte Schlafqualität und neigten zu vermehrter Tagesschläfrigkeit. Unter der PHA-spezifischen Therapie verschlechterten sich diese im Verlauf nicht. In Bezug auf die Erschöpfungsneigung konnten wir durch Einleiten einer Therapie mit ADX oder MRA (in Kohorte 1) sogar eine Verbesserung derselben nachweisen, wobei die Art der Therapie (zumindest in der Kohorte 2) scheinbar keinen Unterschied machte. Auch in Bezug auf

Schlafqualität und vermehrte Tagesschläfrigkeit konnten keine Unterschiede zwischen den Therapieformen ADX und MRA festgestellt werden.

In der Analyse der Schlafqualität konnte ein Geschlechterunterschied festgestellt werden: Frauen hatten einen höheren PSQI-Wert und somit schlechteren Schlaf als Männer. Bei der Tagesschläfrigkeit wie auch der Erschöpfungsneigung konnten keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern festgestellt werden.

Die in dieser Arbeit untersuchten Tagesschläfrigkeit, erniedrigte Schlafqualität und höhere Erschöpfungsneigung sind die wichtigsten Ausdrucksformen der OSA und korrelieren offenbar auch mit dem Krankheitsbild des PHA. Bereits Calhoun et al. zeigten, dass Patienten mit hohem Risiko für eine OSA auch ein erhöhtes Risiko für einen PHA hatten. In der aktuellen wie auch in der retrospektiven Auswertung des Conn-Registers fanden wir ein vermehrtes Auftreten von OSA bei Patienten mit PHA. Aber auch Angsterkrankung, Depression und Diabetes mellitus sind bei unseren PHA-Patienten vermehrt diagnostiziert worden.

Eine erhöhte Tagesschläfrigkeit fand sich bei 18,1 % der Patienten beider untersuchter Kohorten. Darüber hinaus zeigte sich bei allen Patienten mit PHA eine schlechte Schlafqualität im PSQI. Sowohl die Tagesschläfrigkeit als auch die Schlafqualität im Allgemeinen gemessen durch den PSQI blieben mit steigender Behandlungsdauer stabil. Trotz älter werdender Kohorte fand sich keine Verschlechterung, auch die Blutdruckwerte blieben gut kontrolliert, was für eine adäquate Behandlung des PHA spricht. Die Erschöpfungsneigung besserte sich sogar unter der Therapie des PHA in beiden Kohorten. Eine adäquate Therapie des PHA sollte sich demnach auch positiv auf eine begleitende OSA und deren Symptome auswirken.

Bei weiblichen Studienteilnehmern sahen wir höhere PSQI-Werte und somit eine schlechtere Schlafqualität im Vergleich zu männlichen Studienteilnehmern. Die Studienlage ist im Hinblick auf geschlechterbezogene Unterschiede der Schlafqualität wie auch Lebensqualität nicht einheitlich. Unterschiede zwischen den Geschlechtern sind möglicherweise in der Anatomie der Atemwege mit höherem Atemwegswiderstand bei Männern oder durch verschiedene Wahrnehmungen an schlechte Nächte begründet. Weitere Untersuchungen, auch mithilfe einer Polysomnographie sind nach den Ergebnissen dieser Untersuchung zu empfehlen.

6. Literaturverzeichnis

1. Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med.* Januar 1955;45(1):3–17.
2. Simpson SA, Tait JF, Bush IE. Secretion of a salt-retaining hormone by the mammalian adrenal cortex. *Lancet Lond Engl.* 2. August 1952;2(6727):226–8.
3. Miller ED. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in circulatory control and hypertension. *Br J Anaesth.* Juli 1981;53(7):711–8.
4. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm.* 2007;13(8):S9.
5. Hattangady NG, Olala LO, Bollag WB, Rainey WE. Acute and chronic regulation of aldosterone production. *Mol Cell Endocrinol.* März 2012;350(2):151–62.
6. Martinerie L, Munier M, Le Menuet D, Meduri G, Viengchareun S, Lombès M. The mineralocorticoid signaling pathway throughout development: expression, regulation and pathophysiological implications. *Biochimie.* Februar 2013;95(2):148–57.
7. MacKenzie SM, Connell JMC, Davies E. Non-adrenal synthesis of aldosterone: A reality Check. *Mol Cell Endocrinol.* März 2012;350(2):163–7.
8. Bollag WB. Regulation of Aldosterone Synthesis and Secretion. In: *Comprehensive Physiology* [Internet]. John Wiley & Sons, Inc.; 2011 [zitiert 30. Januar 2016]. Verfügbar unter: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c130037/abstract>
9. Hawkins UA, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CM, Gomez-Sanchez CE. The ubiquitous mineralocorticoid receptor: clinical implications. *Curr Hypertens Rep.* Dezember 2012;14(6):573–80.
10. van Uum SH, Hermus AR, Smits P, Thien T, Lenders JW. The role of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the pathogenesis of hypertension. *Cardiovasc Res.* April 1998;38(1):16–24.
11. Funder JW, Pearce PT, Smith R, Smith AI. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science.* 28. Oktober 1988;242(4878):583–5.
12. Connell JMC, Davies E. The new biology of aldosterone. *J Endocrinol.* 7. Januar 2005;186(1):1–20.
13. Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, Nagata H, Izumiyama T. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med.* November 1981;141(12):1589–93.

14. Mulatero P, Stowasser M, Loh K-C, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF Jr. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab.* März 2004;89(3):1045–50.
15. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello M-J, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F. A Prospective Study of the Prevalence of Primary Aldosteronism in 1,125 Hypertensive Patients. *J Am Coll Cardiol.* Dezember 2006;48(11):2293–300.
16. Sinclair AM, Isles CG, Brown I, Cameron H, Murray GD, Robertson JW. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med.* Juli 1987;147(7):1289–93.
17. Quinkler M, Stewart PM. Treatment of primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Dezember 2010;24(6):923–32.
18. Gomez-Sanchez CE, Rossi GP, Fallo F, Mannelli M. Progress in Primary Aldosteronism: Present Challenges and Perspectives. *Horm Metab Res.* 20. Januar 2010;42(06):374–81.
19. Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, Pimenta E, Thomas SJ, Harding SM, Oparil S, Cofield SS, Calhoun DA. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15. August 2010;6(4):363–8.
20. Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S. Sleep Apnea, Aldosterone, and Resistant Hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* März 2009;51(5):371–80.
21. Acelajado MC, Calhoun DA. Aldosteronism and Resistant Hypertension. *Int J Hypertens.* 2011;2011:1–7.
22. Conn JW, Louis LH. Primary aldosteronism, a new clinical entity. *Ann Intern Med.* Januar 1956;44(1):1–15.
23. Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM. CLINICAL CHARACTERISTICS OF PRIMARY ALDOSTERONISM FROM AN ANALYSIS OF 145 CASES. *Am J Surg.* Januar 1964;107:159–72.
24. Mulatero P, Bertello C, Verhovez A, Rossato D, Giraudo G, Mengozzi G, Limerutti G, Avenatti E, Tizzani D, Veglio F. Differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *Curr Hypertens Rep.* Juni 2009;11(3):217–23.
25. Aristizabal Prada ET, Castellano I, Sušnik E, Yang Y, Meyer LS, Tetti M, Beuschlein F, Reincke M, Williams TA. Comparative Genomics and Transcriptome Profiling in Primary Aldosteronism. *Int J Mol Sci.* 9. April 2018;19(4).
26. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF, Montori VM. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of

- Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 1. September 2008;93(9):3266–81.
27. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* Mai 2016;101(5):1889–916.
 28. Rossi GP, Barisa M, Belfiore A, Desideri G, Ferri C, Letizia C, Maccario M, Morganti A, Palumbo G, Patalano A, Roman E, Seccia TM, Pessina AC, Mantero F. The aldosterone–renin ratio based on the plasma renin activity and the direct renin assay for diagnosing aldosterone-producing adenoma: *J Hypertens.* September 2010;28(9):1892–9.
 29. Porkka-Heiskanen T, Zitting K-M, Wigren H-K. Sleep, its regulation and possible mechanisms of sleep disturbances. *Acta Physiol Oxf Engl.* August 2013;208(4):311–28.
 30. Stowasser M, Ahmed A, Pimenta E, Taylor P, Gordon R. Factors Affecting the Aldosterone/Renin Ratio. *Horm Metab Res.* März 2012;44(03):170–6.
 31. Tomaschitz A, Pilz S. Aldosterone to Renin Ratio – A Reliable Screening Tool for Primary Aldosteronism? *Horm Metab Res.* 11. März 2010;42(06):382–91.
 32. Salvà M, Cicala M, Mantero F. Primary Aldosteronism: The Role of Confirmatory Tests. *Horm Metab Res.* März 2012;44(03):177–80.
 33. Mulatero P, Monticone S, Bertello C, Mengozzi G, Tizzani D, Iannaccone A, Veglio F. Confirmatory Tests in the Diagnosis of Primary Aldosteronism. *Horm Metab Res.* 29. Januar 2010;42(06):406–10.
 34. Ahmed AH, Cowley D, Wolley M, Gordon RD, Xu S, Taylor PJ, Stowasser M. Seated Saline Suppression Testing For The Diagnosis Of Primary Aldosteronism: A Preliminary Study. *J Clin Endocrinol Metab.* August 2014;99(8):2745–53.
 35. Castro OL, Yu X, Kem DC. Diagnostic Value of the Post-Captopril Test in Primary Aldosteronism. *Hypertension.* 4. Januar 2002;39(4):935–8.
 36. Vonend O, Ockenfels N, Gao X, Allolio B, Lang K, Mai K, Quack I, Saleh A, Degenhart C, Seufert J, Seiler L, Beuschlein F, Quinkler M, Podrabsky P, Bidlingmaier M, Lorenz R, Reincke M, Rump LC. Adrenal Venous Sampling Evaluation of the German Conn’s Registry. *Hypertension.* 5. Januar 2011;57(5):990–5.
 37. Auchus RJ, Wians FH, Anderson ME, Dolmatch BL, Trimmer CK, Josephs SC, Chan D, Toomay S, Nwariaku FE. What we still do not know about adrenal vein sampling for primary aldosteronism. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Métabolisme.* Juni 2010;42(6):411–5.
 38. Blumenfeld JD, Sealey JE, Schlussek Y, Vaughan ED, Sos TA, Atlas SA, Müller FB, Acevedo R, Ulick S, Laragh JH. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med.* 1. Dezember 1994;121(11):877–85.

39. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, van Heerden JA. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med.* 21. August 2001;135(4):258–61.
40. Harris DA, Au-Yong I, Basnyat PS, Sadler GP, Wheeler MH. Review of surgical management of aldosterone secreting tumours of the adrenal cortex. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* Juni 2003;29(5):467–74.
41. Conn JW, Hinerman DL. Spironolactone-induced inhibition of aldosterone biosynthesis in primary aldosteronism: morphological and functional studies. *Metabolism.* Dezember 1977;26(12):1293–307.
42. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens.* November 2003;16(11 Pt 1):925–30.
43. de Gasparo M, Joss U, Ramjoué HP, Whitebread SE, Haenni H, Schenkel L, Kraehenbuehl C, Biollaz M, Grob J, Schmidlin J. Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. *J Pharmacol Exp Ther.* Februar 1987;240(2):650–6.
44. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2. September 1999;341(10):709–17.
45. Souza F de, Muxfeldt E, Fiszman R, Salles G. Efficacy of Spironolactone Therapy in Patients With True Resistant Hypertension. *Hypertension.* 1. Januar 2010;55(1):147–52.
46. Scherstén B, Thulin T, Kuylenstierna J, Engström M, Karlberg BE, Tolagen K, Nordlander S, Nilsson G. Clinical and biochemical effects of spironolactone administered once daily in primary hypertension. Multicenter Sweden study. *Hypertension.* 9. Januar 1980;2(5):672–9.
47. Reyes AJ, Leary WP, Crippa G, Maranhão MFC, Hernández-Hernández R. The aldosterone antagonist and facultative diuretic eplerenone: a critical review. *Eur J Intern Med.* Februar 2005;16(1):3–11.
48. Parthasarathy HK, Ménard J, White WB, Young WF, Williams GH, Williams B, Ruilope LM, McInnes GT, Connell JM, MacDonald TM. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens.* Mai 2011;29(5):980–90.
49. Deinum J, Rixsen NP, Lenders JWM. Pharmacological treatment of aldosterone excess. *Pharmacol Ther.* Oktober 2015;154:120–33.
50. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective

- aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 3. April 2003;348(14):1309–21.
51. Ghose RP, Hall PM, Bravo EL. Medical management of aldosterone-producing adenomas. *Ann Intern Med*. 1999;131(2):105–8.
 52. Catena C, Colussi G, Di Fabio A, Valeri M, Marzano L, Uzzau A, Sechi LA. Mineralocorticoid Antagonists Treatment Versus Surgery in Primary Aldosteronism. *Horm Metab Res*. 29. Januar 2010;42(06):440–5.
 53. Ahmed AH, Gordon RD, Sukor N, Pimenta E, Stowasser M. Quality of life in patients with bilateral primary aldosteronism before and during treatment with spironolactone and/or amiloride, including a comparison with our previously published results in those with unilateral disease treated surgically. *J Clin Endocrinol Metab*. September 2011;96(9):2904–11.
 54. 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*. 19. April 2005;45(8):1243–8.
 55. Hanslik G, Wallaschofski H, Dietz A, Riestler A, Reincke M, Allolio B, Lang K, Quack I, Rump LC, Willenberg HS, Beuschlein F, Quinkler M, Hannemann A, participants of the German Conn's Registry. Increased prevalence of diabetes mellitus and the metabolic syndrome in patients with primary aldosteronism of the German Conn's Registry. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. November 2015;173(5):665–75.
 56. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CDA, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet Lond Engl*. 26. Juni 2010;375(9733):2215–22.
 57. Nishimura M, Uzu T, Fujii T, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. Februar 1999;33(2):261–6.
 58. Born-Frontsberg E, Reincke M, Beuschlein F, Quinkler M, Participants of German Conn's Registry. Tumor size of Conn's adenoma and comorbidities. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Métabolisme*. Oktober 2009;41(10):785–8.
 59. Fourkoti V, Hanslik G, Hanusch F, Lepenies J, Quinkler M. Aldosterone and the Kidney. *Horm Metab Res*. 7. Dezember 2011;44(03):194–201.
 60. Sonino N, Tomba E, Genesio ML, Bertello C, Mulatero P, Veglio F, Fava GA, Fallo F. Psychological Assessment of Primary Aldosteronism: A Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab*. Juni 2011;96(6):E878–83.
 61. Williams JE, Mosley TH, Kop WJ, Couper DJ, Welch VL, Rosamond WD. Vital Exhaustion as a Risk Factor for Adverse Cardiac Events (From the

- Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] Study). *Am J Cardiol.* 15. Juni 2010;105(12):1661–5.
62. Schnohr P, Marott JL, Kristensen TS, Gyntelberg F, Grønbaek M, Lange P, Jensen MT, Jensen GB, Prescott E. Ranking of psychosocial and traditional risk factors by importance for coronary heart disease: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J.* 7. Juni 2015;36(22):1385–93.
 63. Ferketich AK, Schwartzbaum JA, Frid DJ, Moeschberger ML. Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study. National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 8. Mai 2000;160(9):1261–8.
 64. Murck H, Held K, Ziegenbein M, Künzel H, Koch K, Steiger A. The renin-angiotensin-aldosterone system in patients with depression compared to controls--a sleep endocrine study. *BMC Psychiatry.* 29. Oktober 2003;3:15.
 65. Calhoun DA. Aldosterone Excretion Among Subjects With Resistant Hypertension and Symptoms of Sleep Apnea. *Chest.* 1. Januar 2004;125(1):112–7.
 66. Born-Frontsberg E, Reincke M, Rump LC, Hahner S, Diederich S, Lorenz R, Allolio B, Seufert J, Schirpenbach C, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Endres S, Quinkler M, Participants of the German Conn's Registry. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry. *J Clin Endocrinol Metab.* April 2009;94(4):1125–30.
 67. Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, Herausgeber. *Harrisons Innere Medizin.* 17. Aufl. Bd. 1. ABW Wissenschaftsverlag;
 68. Stuck BA, Maurer JT, Schredl M, Weeß HG, Herausgeber. *Praxis der Schlafmedizin. Schlafstörungen bei Erwachsenen und Kindern. Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie.* 2. Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009, 2013. Kap. 1.3 S. 3f.
 69. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* Mai 1989;28(2):193–213.
 70. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev.* April 2002;6(2):97–111.
 71. Roehrs T, Roth T. Caffeine: sleep and daytime sleepiness. *Sleep Med Rev.* April 2008;12(2):153–62.
 72. Obermeyer WH, Benca RM. Effects of drugs on sleep. *Otolaryngol Clin North Am.* April 1999;32(2):289–302.
 73. Slater G, Steier J. Excessive daytime sleepiness in sleep disorders. *J Thorac Dis.* 2012;4(6):608.

74. Rinaldi R, Vignatelli L, D'Alessandro R, Bassein L, Sforza E, Plazzi G, Provini F, Lugaresi E. Validation of symptoms related to excessive daytime sleepiness. *Neuroepidemiology*. Oktober 2001;20(4):248–56.
75. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. Dezember 1991;14(6):540–5.
76. Littner MR, Kushida C, Wise M, Davila DG, Morgenthaler T, Lee-Chiong T, Hirshkowitz M, Daniel LL, Bailey D, Berry RB, Kapen S, Kramer M, Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep*. Januar 2005;28(1):113–21.
77. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H-M, Calhoun SL, Vela-Bueno A, Kales A. Excessive Daytime Sleepiness in a General Population Sample: The Role of Sleep Apnea, Age, Obesity, Diabetes, and Depression. *J Clin Endocrinol Metab*. August 2005;90(8):4510–5.
78. Ohayon MM, Dauvilliers Y, Reynolds CF. Operational Definitions and Algorithms for Excessive Sleepiness in the General Population. *Arch Gen Psychiatry*. Januar 2012;69(1):71–9.
79. Tsuno N, Jaussent I, Dauvilliers Y, Touchon J, Ritchie K, Besset A. Determinants of excessive daytime sleepiness in a French community-dwelling elderly population. *J Sleep Res*. Dezember 2007;16(4):364–71.
80. Pallesen S, Nordhus IH, Omvik S, Sivertsen B, Tell GS, Bjorvatn B. Prevalence and risk factors of subjective sleepiness in the general adult population. *Sleep*. Mai 2007;30(5):619–24.
81. Roth T, Roehrs TA. Etiologies and sequelae of excessive daytime sleepiness. *Clin Ther*. August 1996;18(4):562–76; discussion 561.
82. Silverberg DS, Iaina A, Oksenberg A. Treating obstructive sleep apnea improves essential hypertension and quality of life. *Am Fam Physician*. 15. Januar 2002;65(2):229–36.
83. Künzel HE, Apostolopoulou K, Pallauf A, Gerum S, Merkle K, Schulz S, Fischer E, Brand V, Bidlingmaier M, Endres S, Beuschlein F, Reincke M. Quality of life in patients with primary aldosteronism: gender differences in untreated and long-term treated patients and associations with treatment and aldosterone. *J Psychiatr Res*. Dezember 2012;46(12):1650–4.
84. Catarino R, Spratley J, Catarino I, Lunet N, Pais-Clemente M. Sleepiness and sleep-disordered breathing in truck drivers : risk analysis of road accidents. *Sleep Breath Schlaf Atm*. März 2014;18(1):59–68.
85. Mathis J, Hess CW. Sleepiness and vigilance tests. *Swiss Med Wkly*. 18. April 2009;139(15–16):214–9.
86. Chen R, Xiong K, Lian Y, Huang J, Zhao M, Li J, Liu C. Daytime sleepiness and its determining factors in Chinese obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath*. 20. Februar 2010;15(1):129–35.

87. Araujo SMHA, Bruin VMS, Daher EF, Medeiros CAM, Almeida GH, Bruin PFC. Quality of sleep and day-time sleepiness in chronic hemodialysis: a study of 400 patients. *Scand J Urol Nephrol*. November 2011;45(5):359–64.
88. Stevenson JE. Diagnosis of sleep apnea. *WMJ Off Publ State Med Soc Wis*. 2003;102(1):25–7, 46.
89. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbass FB, Gonzaga CC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Characteristics and Predictors of Obstructive Sleep Apnea in Patients With Systemic Hypertension. *Am J Cardiol*. April 2010;105(8):1135–9.
90. Ziegler MG, Milic M, Sun P. Antihypertensive therapy for patients with obstructive sleep apnea. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. Januar 2011;20(1):50–5.
91. Skomro RP, Kryger MH. Clinical presentations of obstructive sleep apnea syndrome. *Prog Cardiovasc Dis*. April 1999;41(5):331–40.
92. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: A Population Health Perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. Mai 2002;165(9):1217–39.
93. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol*. 1. Mai 2013;177(9):1006–14.
94. Harada Y, Oga T, Chin K, Takegami M, Takahashi K-I, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Kadotani H. Effects of the presence of hypertension on the relationship between obstructive sleep apnoea and sleepiness. *J Sleep Res*. Dezember 2011;20(4):538–43.
95. Pepin J-L, Borel A-L, Tamisier R, Baguet J-P, Levy P, Dauvilliers Y. Hypertension and sleep: overview of a tight relationship. *Sleep Med Rev*. Dezember 2014;18(6):509–19.
96. Di Murro A, Petramala L, Cotesta D, Zinamosca L, Crescenzi E, Marinelli C, Saponara M, Letizia C. Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with sleep apnoea: prevalence of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 20. Mai 2010;11(3):165–72.
97. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, Paula LKG de, Amaro ACS, Amodeo C, Bortolotto LA, Krieger EM, Bradley TD, Lorenzi-Filho G. Obstructive Sleep Apnea The Most Common Secondary Cause of Hypertension Associated With Resistant. Hypertension. 11. Januar 2011;58(5):811–7.
98. Prisant LM, Dillard TA, Blanchard AR. Obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Hypertens*. 2006;8(10):746–50.
99. Vecchierini M-F, Attali V, Collet J-M, d'Ortho M-P, El Chater P, Kerbrat J-B, Leger D, Monaca C, Monteyrol P-J, Morin L, Mullens E, Pigearias B, Meurice J-C, ORCADES investigators. A custom-made mandibular repositioning device

- for obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: the ORCADES study. *Sleep Med.* März 2016;19:131–40.
100. Dudenbostel T, Calhoun DA. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *J Hum Hypertens.* 2012;26(5):281–7.
 101. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, Calhoun DA. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens.* August 2010;24(8):532–7.
 102. Fiorentini A, Valente R, Perciaccante A, Tubani L. Sleep's quality disorders in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Int J Cardiol.* 8. Januar 2007;114(2):E50-52.
 103. Turek NF, Ricardo AC, Lash JP. Sleep disturbances as nontraditional risk factors for development and progression of CKD: review of the evidence. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* November 2012;60(5):823–33.
 104. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 15. Februar 2008;5(2):144–53.
 105. Smith RA, Lack LC, Lovato N, Wright H. The relationship between a night's sleep and subsequent daytime functioning in older poor and good sleepers. *J Sleep Res.* Februar 2015;24(1):40–6.
 106. Krystal AD, Edinger JD. Measuring sleep quality. *Sleep Med.* September 2008;9 Suppl 1:S10-17.
 107. Reincke M, Rump LC, Quinkler M, Hahner S, Diederich S, Lorenz R, Seufert J, Schirpenbach C, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Meisinger C, Holle R, Endres S. Risk Factors Associated with a Low Glomerular Filtration Rate in Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1. März 2009;94(3):869–75.
 108. Reincke M, Meisinger C, Holle R, Quinkler M, Hahner S, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Seissler J, Endres S. Is primary aldosteronism associated with diabetes mellitus? Results of the German Conn's Registry. *Horm Metab Res.* 2010;42(6):435.
 109. Fischer E, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Reincke M. Commentary on the Endocrine Society Practice Guidelines: Consequences of adjustment of antihypertensive medication in screening of primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord.* 1. März 2011;12(1):43–8.
 110. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest.* Januar 1993;103(1):30–6.
 111. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* August 1992;15(4):376–81.
 112. Johns MW. Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* Dezember 1994;17(8):703–10.

113. Backhaus J, Junghanns K, Broocks A, Riemann D, Hohagen F. Test–retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. *J Psychosom Res.* 2002;53(3):737–40.
114. Brähler E, Scheer JW. [Scaling of psychosomatic by means of the Giessen inventory (GBB) (author’s transl)]. *Psychother Med Psychol (Stuttg).* Januar 1979;29(1):14–27.
115. Brähler E, Schumacher J, Brähler C. [First all-Germany standardization of the brief form of the Gissen Complaints Questionnaire GBB-24]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* Januar 2000;50(1):14–21.
116. Hanusch FM, Fischer E, Lang K, Diederich S, Endres S, Allolio B, Beuschlein F, Reincke M, Quinkler M. Sleep quality in patients with primary aldosteronism. *Horm Athens Greece.* März 2014;13(1):57–64.
117. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. PLasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension*. *CHEST J.* 1. Februar 2007;131(2):453–9.
118. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes. *Chest.* November 2017;152(5):1070–86.
119. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 29. April 1993;328(17):1230–5.
120. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H-M, TEN HAVE T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3):608–13.
121. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017;34:70–81.
122. Hayashino Y, Yamazaki S, Takegami M, Nakayama T, Sokejima S, Fukuhara S. Association between number of comorbid conditions, depression, and sleep quality using the Pittsburgh Sleep Quality Index: results from a population-based survey. *Sleep Med.* April 2010;11(4):366–71.
123. Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, O’Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep.* 1. Februar 2001;24(1):96–105.
124. Horstmann S, Hess CW, Bassetti C, Gugger M, Mathis J. Sleepiness-related accidents in sleep apnea patients. *Sleep.* 1. Mai 2000;23(3):383–9.
125. Joo S, Baik I, Yi H, Jung K, Kim J, Shin C. Prevalence of excessive daytime sleepiness and associated factors in the adult population of Korea. *Sleep Med.* Februar 2009;10(2):182–8.

126. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 1. November 2004;27(7):1255–73.
127. Newman AB, Enright PL, Manolio TA, Haponik EF, Wahl PW. Sleep disturbance, psychosocial correlates, and cardiovascular disease in 5201 older adults: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc*. Januar 1997;45(1):1–7.
128. Whitney CW, Enright PL, Newman AB, Bonekat W, Foley D, Quan SF. Correlates of Daytime Sleepiness in 4578 Elderly Persons: The Cardiovascular Health Study. *Sleep*. Januar 1998;21(1):27–36.
129. Vitiello MV, Moe KE, Prinz PN. Sleep complaints cosegregate with illness in older adults: clinical research informed by and informing epidemiological studies of sleep. *J Psychosom Res*. Juli 2002;53(1):555–9.
130. Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P, Walsh J. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *J Psychosom Res*. Mai 2004;56(5):497–502.
131. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Januar 2018;6(1):51–9.
132. Bianchi R, Schonfeld IS, Laurent E. On the overlap of vital exhaustion and depression. *Eur Psychiatry*. 1. Juli 2017;44:161–3.
133. Wiegner L, Hange D, Björkelund C, Ahlborg G. Prevalence of perceived stress and associations to symptoms of exhaustion, depression and anxiety in a working age population seeking primary care - an observational study. *BMC Fam Pract [Internet]*. 19. März 2015 [zitiert 16. August 2019];16. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4377029/>
134. Gunzelmann T, Schumacher J, Brähler E. [Physical complaints in old age: standardization of the Giessen Complaint Questionnaire GBB-24 in over 60-year-old patients]. *Z Gerontol Geriatr*. April 1996;29(2):110–8.
135. Theorell-Haglöw J, Lindberg E, Janson C. What are the Important Risk Factors for Daytime Sleepiness and Fatigue in Women? *Sleep*. 1. Juni 2006;29(6):751–7.
136. Engberg I, Segerstedt J, Waller G, Wennberg P, Eliasson M. Fatigue in the general population- associations to age, sex, socioeconomic status, physical activity, sitting time and self-rated health: the northern Sweden MONICA study 2014. *BMC Public Health [Internet]*. 14. August 2017 [zitiert 19. August 2019];17. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5557471/>
137. Lee M, Choh AC, Demerath EW, Knutson KL, Duren DL, Sherwood RJ, Sun SS, Chumlea WMC, Towne B, Siervogel RM, Czerwinski SA. Sleep

- disturbance in relation to health-related quality of life in adults: the Fels Longitudinal Study. *J Nutr Health Aging*. Juni 2009;13(6):576–83.
138. Luyster FS, Dunbar-Jacob J. Sleep quality and quality of life in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Educ*. Juni 2011;37(3):347–55.
 139. Parvan K, Lakdizaji S, Roshangar F, Mostofi M. Quality of sleep and its relationship to quality of life in hemodialysis patients. *J Caring Sci*. Dezember 2013;2(4):295–304.
 140. Engler L, Heinrich DA, Adolf C, Riester A, Franke A, Pawlowski M, Beuschlein F, Reincke M, Steiger A, Künzel H. Sleep-EEG in patients with primary aldosteronism in comparison to healthy controls and patients with depression. *J Psychiatr Res*. Mai 2019;112:52–60.
 141. Suarez EC. Self-reported symptoms of sleep disturbance and inflammation, coagulation, insulin resistance and psychosocial distress: Evidence for gender disparity. *Brain Behav Immun*. August 2008;22(6):960–8.
 142. Quinkler M, Born-Frontsberg E, Fourkiotis VG. Comorbidities in Primary Aldosteronism. *Horm Metab Res*. 4. Januar 2010;42(06):429–34.
 143. Palagini L, Bruno RM, Gemignani A, Baglioni C, Ghiadoni L, Riemann D. Sleep loss and hypertension: a systematic review. *Curr Pharm Des*. 2013;19(13):2409–19.
 144. Hein M, Lanquart J-P, Loas G, Hubain P, Linkowski P. Prevalence and risk factors of excessive daytime sleepiness in insomnia sufferers: A study with 1311 individuals. *J Psychosom Res*. 2017;103:63–9.
 145. Ohayon MM. Determining the level of sleepiness in the American population and its correlates. *J Psychiatr Res*. April 2012;46(4):422–7.
 146. Janson C, Backer WD, Gislason T, Plaschke P, Bjornsson E, Hetta J, Kristbjarnarson H, Vermeire P, Boman G. Increased prevalence of sleep disturbances and daytime sleepiness in subjects with bronchial asthma: a population study of young adults in three European countries. *Eur Respir J*. 1. Oktober 1996;9(10):2132–8.
 147. Ali Zohal M, Yazdi Z, Kazemifar AM. Daytime sleepiness and quality of sleep in patients with COPD compared to control group. *Glob J Health Sci*. 25. Februar 2013;5(3):150–5.
 148. Winkelmann JW, Finn L, Young T. Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Med*. Oktober 2006;7(7):545–52.
 149. Fiske A, Wetherell JL, Gatz M. Depression in Older Adults. *Annu Rev Clin Psychol*. 2009;5:363–89.
 150. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci*. September 2015;17(3):327–35.

151. Andreescu C, Varon D. New research on anxiety disorders in the elderly and an update on evidence-based treatments. *Curr Psychiatry Rep.* Juli 2015;17(7):53.
152. Wolitzky-Taylor KB, Castriotta N, Lenze EJ, Stanley MA, Craske MG. Anxiety disorders in older adults: a comprehensive review. *Depress Anxiety.* Februar 2010;27(2):190–211.
153. Hayley AC, Williams LJ, Berk M, Kennedy GA, Jacka FN, Pasco JA. The relationship between excessive daytime sleepiness and depressive and anxiety disorders in women. *Aust N Z J Psychiatry.* August 2013;47(8):772–8.
154. Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* Dezember 1998;33(12):587–95.
155. Theorell-Haglöw J, Åkerstedt T, Schwarz J, Lindberg E. Predictors for Development of Excessive Daytime Sleepiness in Women: A Population-Based 10-Year Follow-Up. *Sleep.* 1. Dezember 2015;38(12):1995–2003.
156. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry.* 15. März 1996;39(6):411–8.
157. Sariarslan HA, Gulhan YB, Unalan D, Basturk M, Delibas S. The relationship of sleep problems to life quality and depression. *Neurosciences.* Juli 2015;20(3):236–42.
158. Chang KJ, Son SJ, Lee Y, Back JH, Lee KS, Lee SJ, Chung YK, Lim KY, Noh JS, Kim HC, Koh SH, Roh HW, Park MA, Kim JJ, Hong CH. Perceived sleep quality is associated with depression in a Korean elderly population. *Arch Gerontol Geriatr.* Oktober 2014;59(2):468–73.
159. Gupta MA, Simpson FC. Obstructive Sleep Apnea and Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15. Februar 2015;11(2):165–75.
160. Kahl KG, Schweiger U, Correll C, Müller C, Busch M-L, Bauer M, Schwarz P. Depression, anxiety disorders, and metabolic syndrome in a population at risk for type 2 diabetes mellitus. *Brain Behav.* März 2015;5(3):e00306.
161. Hasan SS, Clavarino AM, Dingle K, Mamun AA, Kairuz T. Diabetes Mellitus and the Risk of Depressive and Anxiety Disorders in Australian Women: A Longitudinal Study. *J Womens Health* 2002. November 2015;24(11):889–98.
162. Olson L, Cole M, Ambrogetti A. Correlations among Epworth Sleepiness Scale scores, multiple sleep latency tests and psychological symptoms. *J Sleep Res.* 1998;7(4):248–53.
163. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med.* 2003;254(1):32–44.

164. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany: An Analysis of Statutory Health Insurance Data on 65 Million Individuals From the Years 2009 and 2010 (18.03.2016) [Internet]. Deutsches Ärzteblatt. [zitiert 9. März 2019]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article?id=175344>
165. Viktorsdottir O, Palsson R, Andresdottir MB, Aspelund T, Gudnason V, Indridason OS. Prevalence of chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate and proteinuria in Icelandic adults. *Nephrol Dial Transplant*. 1. September 2005;20(9):1799–807.
166. Roumelioti M-E, Buysse DJ, Sanders MH, Strollo P, Newman AB, Unruh ML. Sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in chronic kidney disease and hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. Mai 2011;6(5):986–94.
167. Reutrakul S, Van Cauter E. Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. *Metabolism*. 2018;84:56–66.
168. Koren D, Taveras EM. Association of sleep disturbances with obesity, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Metabolism*. 2018;84:67–75.
169. Naumnik B, Myśliwiec M. Renal consequences of obesity. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. August 2010;16(8):RA163-170.
170. Karagiannis A, Tziomalos K, Papageorgiou A, Kakafika AI, Pagourelias ED, Anagnostis P, Athyros VG, Mikhailidis DP. Spironolactone versus eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism. *Expert Opin Pharmacother*. März 2008;9(4):509–15.
171. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, Satoh F, Amar L, Quinkler M, Deinum J, Beuschlein F, Kitamoto KK, Pham U, Morimoto R, Umakoshi H, Prejbisz A, Kocjan T, Naruse M, Stowasser M, Nishikawa T, Young WF, Gomez-Sanchez CE, Funder JW, Reincke M, Primary Aldosteronism Surgery Outcome (PASO) investigators. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol*. September 2017;5(9):689–99.
172. Kamura A, Inoue T, Kuroki S, Ishida S, Iimori K, Kato T, Naitoh H, Tamesue S, Ikeda H, Node K. Antihypertensive treatment using an angiotensin receptor blocker and a thiazide diuretic improves patients' quality of life: the Saga Challenge Antihypertensive Study (S-CATS). *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. Dezember 2011;34(12):1288–94.
173. Lloberes P, Lozano L, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Ríos J, Untoria MD, Tovar JL. Obstructive sleep apnoea and 24-h blood pressure in patients with resistant hypertension. *J Sleep Res*. 1. Dezember 2010;19(4):597–602.
174. Feng J, He Q, Zhang X, Chen B, Sleep Breath Disorder Group, Society of Respiratory Medicine. Epworth Sleepiness Scale may be an indicator for blood pressure profile and prevalence of coronary artery disease and cerebrovascular

- disease in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath Schlaf Atm.* März 2012;16(1):31–40.
175. Crinion SJ, Ryan S, Kleinerova J, Kent BD, Gallagher J, Ledwidge M, McDonald K, McNicholas WT. Nondipping Nocturnal Blood Pressure Predicts Sleep Apnea in Patients With Hypertension. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15. Juli 2019;15(7):957–63.
 176. Erden I, Erden EC, Ozhan H, Basar C, Aydin M, Dumlu T, Alemdar R. Poor-quality sleep score is an independent predictor of nondipping hypertension. *Blood Press Monit.* August 2010;15(4):184–7.
 177. Yilmaz MB, Yalta K, Turgut OO, Yilmaz A, Yucel O, Bektasoglu G, Tandogan I. Sleep quality among relatively younger patients with initial diagnosis of hypertension: Dippers versus non-dippers. *Blood Press.* Januar 2007;16(2):101–5.
 178. Loredó JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens.* September 2001;14(9 Pt 1):887–92.
 179. Kansui Y, Matsumura K, Kida H, Sakata S, Ohtsubo T, Ibaraki A, Kitazono T. Clinical characteristics of resistant hypertension evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. *Clin Exp Hypertens.* 1. November 2014;36(7):454–8.
 180. de la Sierra A. Profile of ambulatory blood pressure in resistant hypertension. *Hypertens Res.* Juli 2013;36(7):565–9.
 181. Rabbia F, Veglio F, Martini G, Sibona MP, Molino P, Zocchi C, Chiandussi L. Fourier analysis of circadian blood pressure profile in secondary hypertension. *J Hum Hypertens.* Mai 1997;11(5):295–9.
 182. Middeke M, Schrader J. Nocturnal blood pressure in normotensive subjects and those with white coat, primary, and secondary hypertension. *BMJ.* 5. März 1994;308(6929):630–2.
 183. Zelinka T, Strauch B, Pecen L, Widimský J. Diurnal blood pressure variation in pheochromocytoma, primary aldosteronism and Cushing's syndrome. *J Hum Hypertens.* Februar 2004;18(2):107–11.
 184. Uzu T, Nishimura M, Fujii T, Takeji M, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Changes in the circadian rhythm of blood pressure in primary aldosteronism in response to dietary sodium restriction and adrenalectomy. *J Hypertens.* Dezember 1998;16(12 Pt 1):1745–8.
 185. Mansoor GA, White WB. Circadian blood pressure variation in hypertensive patients with primary hyperaldosteronism. *Hypertens Dallas Tex* 1979. März 1998;31(3):843–7.
 186. Penzo M, Palatini P, Rossi GP, Zanin L, Pessina AC. In primary aldosteronism the circadian blood pressure rhythm is similar to that in primary hypertension. *Clin Exp Hypertens N Y N* 1993. September 1994;16(5):659–73.

187. Imai Y, Abe K, Sasaki S, Munakata M, Minami N, Sakuma H, Hashimoto J, Yabe T, Watanabe N, Sakuma M. Circadian blood pressure variation in patients with renovascular hypertension or primary aldosteronism. *Clin Exp Hypertens A*. 1992;14(6):1141–67.
188. Charloux A, Gronfier C, Lonsdorfer-Wolf E, Piquard F, Brandenberger G. Aldosterone release during the sleep-wake cycle in humans. *Am J Physiol*. Januar 1999;276(1 Pt 1):E43-49.
189. Brandenberger G, Charifi C, Muzet A, Saini J, Simon C, Follenius M. Renin as a biological marker of the NREM-REM sleep cycle: effect of REM sleep suppression. *J Sleep Res*. März 1994;3(1):30–5.
190. Donovan LM, Boeder S, Malhotra A, Patel SR. New developments in the use of positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*. August 2015;7(8):1323–42.
191. Beute ME, Wiltink J, Schwarz R, Weidner W, Brähler E. Complaints of the ageing male based on a representative community study. *Eur Urol*. Januar 2002;41(1):85–92; discussion 92-93.
192. Madrid-Valero JJ, Martínez-Selva JM, Ribeiro do Couto B, Sánchez-Romera JF, Ordoñana JR. Age and gender effects on the prevalence of poor sleep quality in the adult population. *Gac Sanit*. Februar 2017;31(1):18–22.
193. Okubo N, Matsuzaka M, Takahashi I, Sawada K, Sato S, Akimoto N, Umeda T, Nakaji S, Hirosaki University Graduate School of Medicine. Relationship between self-reported sleep quality and metabolic syndrome in general population. *BMC Public Health*. 5. Juni 2014;14:562.
194. Bruno RM, Palagini L, Gemignani A, Viridis A, Di Giulio A, Ghiadoni L, Riemann D, Taddei S. Poor sleep quality and resistant hypertension. *Sleep Med*. November 2013;14(11):1157–63.
195. Johns M, Hocking B. Daytime sleepiness and sleep habits of Australian workers. *Sleep*. Oktober 1997;20(10):844–9.
196. Baldwin CM, Kapur VK, Holberg CJ, Rosen C, Nieto FJ, Sleep Heart Health Study Group. Associations between gender and measures of daytime somnolence in the Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 15. März 2004;27(2):305–11.
197. Dominelli PB, Ripoll JG, Cross TJ, Baker SE, Wiggins CC, Welch BT, Joyner MJ. Sex differences in large conducting airway anatomy. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1. September 2018;125(3):960–5.
198. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiol Rev*. Januar 2010;90(1):47–112.
199. Toering TJ, Gant CM, Visser FW, van der Graaf AM, Laverman GD, Danser AHJ, Faas MM, Navis G, Lely AT. Sex differences in renin-angiotensin-aldosterone system affect extracellular volume in healthy subjects. *Am J Physiol Renal Physiol*. 01 2018;314(5):F873–8.

200. Apostolopoulou K, Künzel HE, Gerum S, Merkle K, Schulz S, Fischer E, Pallauf A, Brand V, Bidlingmaier M, Endres S, Beuschlein F, Reincke M. Gender differences in anxiety and depressive symptoms in patients with primary hyperaldosteronism: A cross-sectional study. *World J Biol Psychiatry*. 1. Januar 2014;15(1):26–35.
201. Di Giosia P, Giorgini P, Stamerra CA, Petrarca M, Ferri C, Sahebkar A. Gender Differences in Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Hypertension. *Curr Atheroscler Rep*. 14. Februar 2018;20(3):13.
202. Leuzzi C, Modena MG. Hypertension in postmenopausal women: pathophysiology and treatment. *High Blood Press Cardiovasc Prev Off J Ital Soc Hypertens*. 1. März 2011;18(1):13–8.
203. Pavlova M, Sheikh LS. Sleep in women. *Semin Neurol*. September 2011;31(4):397–403.
204. Daan NMP, Fauser BCJM. Menopause prediction and potential implications. *Maturitas*. November 2015;82(3):257–65.
205. Polo-Kantola P. Sex steroids and sleep: sleep disturbances in menopause. *Ann Endocrinol*. April 2003;64(2):152–6.
206. Scharf MB, McDannold MD, Stover R, Zaretsky N, Berkowitz DV. Effects of estrogen replacement therapy on rates of cyclic alternating patterns and hot-flush events during sleep in postmenopausal women: a pilot study. *Clin Ther*. April 1997;19(2):304–11.
207. Yazdi Z, Sadeghniaat-Haghighi K, Ziaee A, Elmizadeh K, Ziaeeha M. Influence of sleep disturbances on quality of life of Iranian menopausal women. *Psychiatry J*. 2013;2013:907068.
208. Gus M, Gonçalves SC, Martinez D, de Abreu Silva EO, Moreira LB, Fuchs SC, Fuchs FD. Risk for Obstructive Sleep Apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a case-control study. *Am J Hypertens*. Juli 2008;21(7):832–5.
209. Nishiyama T, Mizuno T, Kojima M, Suzuki S, Kitajima T, Ando KB, Kuriyama S, Nakayama M. Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index and Epworth Sleepiness Scale for the diagnosis of sleep disorders. *Sleep Med*. April 2014;15(4):422–9.
210. Appels A, Höppener P, Mulder P. A questionnaire to assess premonitory symptoms of myocardial infarction. *Int J Cardiol*. Oktober 1987;17(1):15–24.
211. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. April 1995;39(3):315–25.
212. Reid KJ, Zee PC. Circadian rhythm disorders. *Semin Neurol*. September 2009;29(4):393–405.

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Franziska-Maria Hanusch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Schlafqualität, Tagesschläfrigkeit und Erschöpfungsneigung bei Patienten mit Primärem Hyperaldosteronismus“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner,

dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8. Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Franziska-Maria Hanusch hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Hanusch FM, Fischer E, Lang K, Diederich S, Endres S, Allolio B, Beuschlein F, Reincke M, Quinkler M. Sleep quality in patients with primary aldosteronism. *Hormones (Athens)*. 2014 Jan-Mar;13(1):57-64.

Ich war im Rahmen der Promotion an der o.g. Publikation im Einzelnen beteiligt an der Erhebung der Patientendaten und Durchführung der einzelnen Visiten wie auch an der Dateneingabe in die zentrenübergreifende Datenbank. Die Literaturrecherche zum Thema fand maßgeblich durch meine Person statt. Die Datenextraktion fand in München statt, anschließend wurde eine SPSS-Tabelle durch Frau Dr. Verena Fourkiotis erarbeitet und durch meine Person erweitert. Nach entsprechender Einarbeitung und Fortbildung für medizinische Statistik und zum Programm SPSS wurde unter Supervision durch Prof. Dr. M. Quinkler die statistische Auswertung der elektronischen Datensets von mir durchgeführt. Die Abbildungen, Tabellen und der erste Entwurf des Manuskriptes wurden von mir erstellt und in Kooperation mit dem Betreuer Prof. Dr. M. Quinkler überarbeitet. Herr Prof. Dr. M. Quinkler war der korrespondierende Autor nach Einreichen des Manuskriptes und finalisierte dieses in Rücksprache mit den Koautoren.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers Prof. Dr. M. Quinkler

Unterschrift der Doktorandin

9. Lebenslauf

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

10. Komplette Publikationsliste

Sleep quality in patients with primary aldosteronism. Hanusch FM, Fischer E, Lang K, Diederich S, Endres S, Allolio B, Beuschlein F, Reincke M, Quinkler M. *Hormones (Athens)*. 2014 Jan-Mar;13(1):57-64.

Aldosterone and the kidney. Fourkiotis VG, Hanslik G, Hanusch F, Lepenies J, Quinkler M. *Horm Metab Res*. 2012 Mar;44(3):194-201. doi: 10.1055/s-0031-1295461. Epub 2011 Dec 7. Review.

11. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Marcus Quinkler für die Bereitstellung dieses interessanten Themas sowie langjährige, großartige Betreuung bei der Erstellung dieser Monographie. Er hatte immer ein offenes Ohr für meine Fragen, gab schnell und konstruktiv Rückmeldung.

Ebenso danke ich der gesamten Studiengruppe – Christiane Friedrich, Kathrin Zopf, Gregor Hanslik und Verena Fourkiotis, wie auch der gesamten Klinischen Endokrinologie der Charité Campus Mitte der Charité Universitätsmedizin Berlin für ihre Hilfe bei der Patientenrekrutierung. Des Weiteren möchte ich den anderen beteiligten Zentren für die Zusammenarbeit im Rahmen der Mephistostudie danken.

Ein herzliches Dankeschön gilt meiner Familie, hierbei zuallererst meinen Eltern, die mir diesen Lebensweg mit Medizinstudium ermöglichten. Aber auch darüber hinaus immer an mich glaubten und mich großzügig unterstützten – mit ihrer Zeit, ihren Ratschlägen, aber natürlich auch finanziell. Vielen Dank dafür!

Insbesondere möchte ich auch meinem Lebensgefährten Thomas Ihle für die ausdauernde Unterstützung und sein Verständnis während der Promotion danken, der mir auch noch mit zwei Kindern im Berufsleben Freiräume für die Fertigstellung dieser Arbeit schaffte.