

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV

Klinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

**Kardiale Arrhythmien im Langzeit-EKG bei Patienten mit primären
Hyperaldosteronismus: Ergebnisse des deutschen Conn-Registers**

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

vorgelegt von
Antonia Marie Kellnar
aus München

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Reincke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Christopher Reithmann
Prof. Dr. Thomas Gudermann

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. Evelyn Asbach

Dekan der Medizinischen Fakultät
der LMU München: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 07.12.2017

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	- 7 -
1.1. DAS GESUNDHEITSRISIKO HYPERTONIE	- 7 -
1.2. DER PRIMÄRE HYPERALDOSTERONISMUS	- 8 -
1.2.1 Krankheitsbild und Klassifizierung	- 8 -
1.2.2 Pathophysiologie	- 8 -
1.2.2.1 Aldosteronsynthese	- 8 -
1.2.2.2 Regelmechanismen zur Aldosteronfreisetzung	- 9 -
1.2.2.3 Wirkmechanismus von Aldosteron	- 11 -
1.2.3 Prävalenz	- 13 -
1.2.4 Symptome.....	- 14 -
1.2.5 Diagnostik.....	- 14 -
1.2.6 Therapie	- 17 -
1.2.7 Komplikationen des PHA	- 18 -
1.2.7.1 Komorbiditäten und Mortalität	- 18 -
1.2.7.2 Herzrhythmusstörungen	- 20 -
1.2.7.3 Experimentelle Studien	- 22 -
1.2.7.4 Klinische Studien	- 22 -
1.3. FRAGESTELLUNG.....	- 24 -
2. METHODIK	- 25 -
2.1. PATIENTEN.....	- 25 -
2.1.1 Das Conn-Register	- 25 -
2.1.2 Datenerhebung und Datenschutz.....	- 26 -
2.1.3 Einschlusskriterien	- 27 -
2.2. MATERIAL.....	- 27 -
2.2.1 Patientenstammdaten und klinische Parameter	- 27 -
2.2.2 Laborchemische Untersuchungen	- 28 -
2.2.3 Apparative Diagnostik	- 29 -
2.2.4 Die zweite Verlaufsuntersuchung	- 31 -
2.3. STATISTIK.....	- 32 -
3. ERGEBNISSE	- 33 -
3.1. STUDIENPOPULATION	- 33 -
3.2. GESAMTKOHORTE BEI STUDIENBEGINN (V1).....	- 33 -
3.2.1 Klinische und laborchemische Daten der Gesamtkohorte	- 33 -
3.2.2 Klinische Vorgeschichte der Gesamtkohorte	- 37 -
3.2.3 Apparative Diagnostik der Gesamtkohorte	- 38 -
3.2.4 Elektrokardiographie der Gesamtkohorte	- 40 -
3.2.4.1 24h-EKG	- 40 -
3.2.4.2 Ruhe-EKG	- 42 -
3.3. GEGENÜBERSTELLUNG DER ERGEBNISSE VON V1 UND V2.....	- 44 -
3.3.1 Klinik, Labor- und apparative Untersuchungen	- 44 -
3.3.2 Komplikationen.....	- 46 -
3.3.3 Elektrokardiographie	- 48 -
3.4. VERGLEICH: VORHOFFLIMMERN- UND SINUSRHYTHMUS-GRUPPE	- 51 -
3.4.1 Klinisches Bild	- 51 -
3.4.2 Vorerkrankungen.....	- 55 -
3.4.3 Apparative Diagnostik	- 56 -
3.5. KRANKHEITSVERLAUF DER VORHOFFLIMMERN-GRUPPE.....	- 60 -

3.5.1 Klinik und laborchemische Untersuchungen.....	- 60 -
3.5.2 Apparative Diagnostik	- 61 -
4. DISKUSSION	- 63 -
4.1. PRÄVALENZ VON RHYTHMUSSTÖRUNGEN BEI PHA.....	- 63 -
4.1.1 Vorhofflimmern	- 63 -
4.1.2 Weitere Arrhythmien	- 65 -
4.1.3 Vergleich: APA und IHA	- 66 -
4.2. PRÄDIKTIVE MARKER IN DER ENTSTEHUNG VON VORHOFFLIMMERN	- 67 -
4.2.1 Basisparameter	- 68 -
4.2.2 Linksventrikuläre Hypertrophie	- 69 -
4.2.3 Komorbiditäten.....	- 70 -
4.2.4 Zeichen im EKG	- 71 -
4.3. FOLGEERKRANKUNGEN DES VORHOFFLIMMERNS	- 72 -
4.4. THERAPIEINLEITUNG DES PHA: FOLGEN FÜR DIE HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN	- 73 -
4.5. DIE BEDEUTUNG DER APPARATIVEN DIAGNOSTIK IN DER DETEKTION VON ARRHYTHMIEN	- 75 -
5. LIMITIERUNGEN	- 76 -
6. ZUSAMMENFASSUNG	- 77 -
7. AUSBLICK	- 78 -
8. ANHANG	- 80 -
8.1. KRANKHEITSVORLAUF IN DER VF-GRUPPE: EKG-MESSUNGEN	- 80 -
9. LITERATURVERZEICHNIS.....	- 82 -
10. DANKSAGUNG	- 86 -
11. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	- 87 -

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: REGELMECHANISMUS ZUR ALDOSTERONFREISETZUNG.....	- 11 -
ABBILDUNG 2: DARSTELLUNG DER INTRAZELLULÄREN ALDOSTERON-WIRKUNG IM SAMMELROHR DER NIERE.....	- 13 -
ABBILDUNG 3: ABLAUF DER DIAGNOSTIK DES PHA.....	- 17 -
ABBILDUNG 4: ANZAHL DER EREIGNISSE PRO PATIENT IN ABHÄNGIGKEIT VON DEN SERUMALDOSTERONWERTEN DER PHA-PATIENTEN (MODIFIZIERT NACH BORN-FRONTSEBERG ET AL., 2009 [32]).....	- 20 -
ABBILDUNG 5: DER MÖGLICHE ZUSAMMENHANG ZWISCHEN BLUTHOCHDRUCK, RAAS-ÜBERAKTIVIERUNG UND LVH ALS NÄHRBODEN FÜR SUPRAVENTRIKULÄRE ARRHYTHMIEN (MODIFIZIERT NACH YIU ET AL., 2008 [35]).	- 21 -
ABBILDUNG 6: ÜBERBLICK ÜBER DIE BEIDEN VERLAUFUNTERSUCHUNGEN V1 UND V2.	- 31 -
ABBILDUNG 7: BASISPARAMETER APA VS. IHA	- 36 -
ABBILDUNG 8: VERGLEICH VF- VS SR-GRUPPE: VERTEILUNG AUF DIE STADIEN DES HYPERTONUS NACH ESH	- 54 -

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: ESH-EINTEILUNG DER HYPERTONIE NACH DER HÖHE DER WERTE.....	- 28 -
TABELLE 2: STADIEN DER NIERENINSUFFIZIENZ NACH DER KDIGO.	- 29 -
TABELLE 3: URSACHEN FÜR PAUSEN.	- 30 -
TABELLE 4: KLINISCHE UND LABORCHEMISCHE BASISPARAMETER DER GESAMTKOHORTE.....	- 35 -
TABELLE 5: BILDGEBUNG DER NEBENNIEREN (CT/MRT).	- 35 -
TABELLE 6: VERTEILUNG AUF DIE STADIEN DES HYPERTONUS NACH ESH.....	- 36 -
TABELLE 7: KLINISCHE VORGESCHICHTE BEI V1.	- 38 -
TABELLE 8: VERTEILUNG AUF DIE VORHOFFLIMMERN-TYPEN BEI V1.	- 38 -
TABELLE 9: 24H-BLUTDRUCKMESSUNG UND UKG BEI V1.....	- 39 -
TABELLE 10: 24H-EKG BEI V1	- 41 -
TABELLE 11: URSACHEN DER PAUSEN >1500MS IM 24H-EKG BEI V1.....	- 42 -
TABELLE 12: RUHE-EKG BEI V1.	- 44 -
TABELLE 13: V1 VS. V2: KLINISCHE UND LABORCHEMISCHE BASISPARAMETER.....	- 45 -
TABELLE 14: V1 VS. V2: VERTEILUNG AUF DIE STADIEN DES HYPERTONUS NACH ESH.....	- 45 -
TABELLE 15: V1 VS. V2: 24H-BLUTDRUCKMESSUNG UND UKG.	- 46 -
TABELLE 16: V1 VS. V2: KOMORBIDITÄTEN.	- 48 -
TABELLE 17: V1 VS. V2: 24H-EKG	- 49 -
TABELLE 18: V1 VS. V2: RUHE-EKG.	- 50 -
TABELLE 19: DOKUMENTATION DES VORHOFFLIMMERNS BEI DEN VERLAUFSUNTERSUCHUNGEN	- 51 -
TABELLE 20: VF- VS. SR-GRUPPE: KLINISCHE UND LABORCHEMISCHE BASISPARAMETER VON V1 IM VERGLEICH.	- 53 -
TABELLE 21: THERAPIE DES VORHOFFLIMMERNS.....	- 54 -
TABELLE 22: VERGLEICH VF- VS. SR-GRUPPE: VERTEILUNG AUF DIE STADIEN DES HYPERTONUS NACH ESH.	- 54 -
TABELLE 23: VERGLEICH VF- VS. SR-GRUPPE: KLINISCHE VORGESCHICHTE BEI V1.	- 55 -
TABELLE 24: VERGLEICH VF- VS. SR-GRUPPE: 24H-BLUTDRUCKMESSUNG UND UKG BEI V1.	- 56 -
TABELLE 25: VERGLEICH VF- VS. SR-GRUPPE: 24H-EKG BEI V1.	- 58 -
TABELLE 26: VERGLEICH VF- VS. SR-GRUPPE: RUHE-EKG BEI V1:.....	- 59 -
TABELLE 27: PRÄDIKTIVE PARAMETER FÜR DIE ENTWICKLUNG VON VORHOFFLIMMERN.....	- 59 -
TABELLE 28: VF-GRUPPE BEI V1 VS. V2: KLINISCHE UND LABORCHEMISCHE BASISPARAMETER.....	- 60 -
TABELLE 29: VF-GRUPPE BEI V1 VS. V2: 24H-BLUTDRUCKMESSUNG UND UKG.	- 62 -
TABELLE 30: VF- V1 VS. V2: 24H-EKG	- 80 -
TABELLE 31: VF - V1 VS. V2: RUHE-EKG	- 81 -

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

▪ ACE	Angiotensin Converting Enzyme
▪ ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
▪ ADX	Adrenalektomie
▪ ANP	Atriales natriuretisches Peptid
▪ APA	Aldosteron-produzierendes Adenom
▪ AR	Arrhythmie
▪ ARQ	Aldosteron-Renin-Quotient
▪ AS	Asystole
▪ AT1	Angiotensin 1
▪ ATP	Adenosintriphosphat
▪ AV-Block	Atrioventrikulärer Block
▪ BL	Bilateral
▪ BMI	Body Mass Index
▪ BNP	Brain Natriuretic Peptid
▪ Ca ²⁺	Calcium
▪ CRF	Case Report Form
▪ CT	Computertomographie
▪ DBD	Diastolischer Blutdruck
▪ DGE	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
▪ DM	Diabetes Mellitus
▪ ED	Erstdiagnose
▪ EF	Ejection Fraction
▪ EH	Essentielle Hypertonie
▪ EKG	Elektrokardiographie
▪ ESH	European Society of Hypertension
▪ GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
▪ HA	Herzaktion
▪ HF	Herzfrequenz
▪ HDL	High Density Lipoprotein
▪ HTN	Hypertonus
▪ IHA	Idiopathischer Hyperaldosteronismus = bilaterale Hyperplasie
▪ IHME	Institute for Health, Metrics and Evaluation
▪ IT	Indifferenztyp
▪ iVF	intermittierendes Vorhofflimmern
▪ K ⁺	Kalium
▪ KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
▪ KHK	Koronare Herzkrankheit
▪ LAD	Linksatrialer Druck
▪ LAH	Linksatriale Hypertrophie
▪ LDL	Low Density Lipoprotein
▪ LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
▪ LSB	Linksschenkelblock
▪ LT	Linkstyp
▪ LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie

▪ LVM	Linksventrikuläre Masse
▪ LZ-EKG	Langzeit-EKG
▪ MCA	Mineralocorticoid-Antagonist
▪ MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
▪ MEPHISTO	Multicenter evaluation of primary hyperaldosteronism, diagnostic testing, subdifferentiation, therapy, outcome and genetics
▪ MR	Mineralokortikoidrezeptor
▪ MRT	Magnetresonanztomographie
▪ Na ⁺	Natrium
▪ NF	Normofrequent
▪ NNVK	Nebennierenvenenkatheterisierung
▪ NT-pro-BNP	N-terminales Propeptid BNP
▪ o.p.B.	ohne pathologischen Befund
▪ PAC	Plasma-Aldosteron-Konzentration
▪ PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
▪ PESP	Postextrasystolische Pause
▪ PHA	Primärer Hyperaldosteronismus
▪ PK A	Proteinkinase A
▪ PY	Pack Years
▪ QTc	frequenzkorrigiertes QT-Intervall
▪ RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
▪ RR	Riva Rocci; Blutdruck
▪ RSB	Rechtsschenkelblock
▪ SB	Schenkelblock
▪ SBD	Systolischer Blutdruck
▪ SA	Sinusarrhythmie
▪ SLI	Sokolov-Lyon-Index
▪ SM	Schrittmacher
▪ SR	Sinusrhythmus
▪ ST	Steiltyp
▪ SVES	Supraventrikuläre Extrasystole
▪ SVT	Supraventrikuläre Tachykardie
▪ TIA	Transitorisch ischämische Attacke
▪ ÜLT	Überdrehter Linkstyp
▪ UKG	Ultraschall-Kardiographie
▪ V1	Erste Verlaufsuntersuchung
▪ V2	Zweite Verlaufsuntersuchung, Follow-Up
▪ VES	Ventrikuläre Extrasystole
▪ VT	Ventrikuläre Tachykardie
▪ VF	Vorhofflimmern

1. Einleitung

1.1. Das Gesundheitsrisiko Hypertonie

Laut der von der IHME veröffentlichten „Global Burden of Disease Study“ stehen Herz-Kreislauf-Erkrankung an vorderster Stelle der Todesursachen, dabei hat sich die arterielle Hypertonie nun von Platz 4 (1992) auf Platz 1 (2010) als wichtigster Risikofaktor für die Gesundheit gedrängt [1].

Damit rückt die Relevanz einer geeigneten Therapie der „Volkskrankheit“ Bluthochdruck immer mehr in den Vordergrund: 26% der Männer und 27% der Frauen in Deutschland leiden laut RKI (2015) an einer Art Hypertonie.

In ca. 90% der Fälle steht der Hochdruck in keinem Zusammenhang mit einem auffindbaren Auslöser, sondern setzt sich vielmehr aus einer Kombination von Genetik und Umwelteinflüssen zusammen. Diese Form wird primäre oder auch essentielle Hypertonie genannt. Demgegenüber steht mit einem nur 10%-igem Anteil die sekundäre Hypertonie, bei der sich der Bluthochdruck als Folge einer organischen Ursache präsentiert. Gerade die Abklärung von sekundären und damit im Vergleich zur primären Form der Hypertonie potentiell heilbaren Varianten bietet eine Möglichkeit zur zukünftigen Eindämmung einer „Hochdruck-Epidemie“.

Der primäre Hyperaldosteronismus als häufigste monokausale Ursache eines Bluthochdrucks mit einer Prävalenz von 3-15% [2] ist eine chirurgisch heilbare Variante, welche unentdeckt zu sehr hohen Blutdruckwerten und gravierenden kardiovaskulären und metabolischen Begleiterkrankungen führen kann.

1.2. Der Primäre Hyperaldosteronismus

1.2.1 Krankheitsbild und Klassifizierung

Ursache für das Krankheitsbild des primären Hyperaldosteronismus (PHA) ist eine autonome Überproduktion des Hormons Aldosteron aus der Nebennierenrinde, was in der Folge zu Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes führt.

Man kann innerhalb dieses Symptomenkomplexes, zusammengefasst als „Conn-Syndrom“ nach seinem Entdecker Jerome W. Conn (1955) bezeichnet, mehrere Varianten einer Überproduktion unterscheiden: Ca. 40% der Erkrankungen gehen auf ein Aldosteron-produzierendes Adenom (APA) der Nebennierenrinde zurück, welches meist unilateral auftritt und Morbus Conn genannt wird. Ca. 60% entwickeln sich aus einem idiopathischen Hyperaldosteronismus (IHA) heraus, der beide Nebennieren betrifft. Wenige Patienten leiden an einer makronodulären Nebennierenrindenhyperplasie (uni- und bilateral) oder einem aggressiven aldosteron-produzierendem Karzinom. Selten können auch familiäre, monogenetische Formen dieser Hormonüberproduktion vorkommen (familiärer Hyperaldosteronismus Typ I-IV) [3].

Alle diese Erkrankungsformen zeichnet die Gemeinsamkeit aus, dass die Aldosteronsekretion unabhängig vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System der Niere stattfindet und damit entkoppelt vom physiologischen Kreislauf abläuft.

Davon abzugrenzen sind sekundäre Hyperaldosteronismus-Varianten, als Folge von erhöhter Reninsekretion, und der sogenannte Niedrig-Renin-Hochdruck (low-renin-hypertension): Bei zuletzt genannter Erkrankung führt eine stark verminderte Reninkonzentration mit in Relation dazu stehender erhöhter Aldosteronkonzentration zu einem ähnlichen Krankheitsbild und Therapieansprechen auf Mineralokortikoidantagonisten wie der primäre Hyperaldosteronismus. [4]

1.2.2 Pathophysiologie

1.2.2.1 Aldosteronsynthese

Aldosteron gehört zu den Steroidhormonen, eine Gruppe lipophiler Hormone, deren Synthese vor allem in der Nebennierenrinde aus dem Grundbaustein Cholesterin stattfindet. Die Unterteilung der Nebennierenrinde in drei morphologisch differenzierte Schichten spiegelt auch die Produktion von

drei unterschiedlichen Arten Steroidhormone wider: Über der Mark-Rindengrenze liegt als Produzent von Androgenen die Zona reticularis, darauf folgt als Zwischenschicht die Zona fasciculata, deren Aufgabe hauptsächlich die Bildung von Glucocorticoiden ist. Diese beiden Zellreihen stehen unter Einfluss des glandotropen Hypophysenhormons ACTH. Direkt unter der Kapsel befindet sich schließlich die Zona glomerulosa, beauftragt mit der Synthese von Mineralocorticoiden. Diese Steroidhormone, im Detail Aldosteron und Desoxycorticosteron, übernehmen eine maßgebliche Rolle in der Homöostase des Salz- und Wasserhaushaltes.

Die Biosynthese von Aldosteron verläuft zunächst auf einer gemeinsamen Anfangsstrecke mit Cortisol über Pregnenolon und Progesteron. Nun teilen sich die Synthesewege und die Endstrecke der Aldosteronproduktion katalysieren die Enzyme 21 α -Hydroxylase und Aldosteron-Synthase. Dabei fallen die Metaboliten Progesteron, 11-Desoxycorticosteron und Corticosteron als Zwischenprodukte an. Die Gene der Aldosteron-Synthase (genauer CYP11B2) und des ACTH-stimulierten Enzym 11 β -Hydroxylase der Cortisolsynthese liegen benachbart auf dem Chromosom 8q21–22 und sind beinahe kongruent.

Damit erklärt sich die Pathogenese des durch Dexamethason supprimierbaren Hyperaldosteronismus (Familiärer Hyperaldosteronismus Typ I): Ein autosomal-dominant vererbtes Hybrid aus beiden, normalerweise nicht gemeinsam exprimierten Genen codiert nun für eine ACTH-abhängige Aldosteron-Synthase[5].

Die Expression des Gens CYP11B2 außerhalb der Nebennierenrinde im ZNS, Blutgefäßen und im Herzen lässt auf eine extraadrenale Aldosteronbildung und damit ebenso parakrine Hormonwirkung schließen [6].

Als geschwindigkeitsbestimmender Faktor der Aldosteron-Synthese vermittelt das steroidogenic acute regulatory protein (StAR) die Überführung von Cholesterol über die innere Mitochondrienmembran ins Mitochondrium, wo die Steroidgenese stattfindet. Dadurch wird eine schnelle Aldosteronfreisetzung trotz des Zeitfaktors einer de novo-Synthese gewährleistet [5].

1.2.2.2 Regelmechanismen zur Aldosteronfreisetzung

Als Regulator des Salz- und damit auch des Wasserhaushaltes unterliegt Aldosteron neben der Kaliumkonzentration dem Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem. Dieser Regelkreis verhindert via Messungen der Nierendurchblutung durch Barorezeptoren und der Salzkonzentration in der Macula densa einen Blutdruckabfall und Salzverlust. In diesem Fall reagiert die Niere mit Ausschüttung von

Renin aus den juxtaglomerulären Zellen der afferenten Arteriole. Renin wiederum fungiert als Katalysator in der Hydrolyse von Angiotensinogen aus der Leber zu Angiotensin I. Das zirkulierende Angiotensin I reagiert durch das auf den Endothelzellen der Lunge sitzende Angiotensin Converting Enzyme (ACE) zu Angiotensin II.

Neben der direkt vasokonstriktorisches und Myokard-stimulierenden Wirkung von Angiotensin II greift dieses Enzym auch indirekt in die Wasser-Homöostase ein: Angiotensin II erhöht über hypothalamische Rezeptoren das Durstgefühl, im Hypophysenhinterlappen die Vasopressin-Freisetzung und schließlich stimuliert das Enzym in der Nebennierenrinde über eine Gq-Protein-vermittelte Signalkaskade die Phosphorylierung von Transkriptionsfaktoren der Aldosteron-Synthase (siehe Abbildung 1).

Eine erhöhte Kaliumkonzentration im Zusammenwirken mit Angiotensin II vermittelt ebenso über phosphorylierte Transkriptionsfaktoren eine gesteigerte Expression des CYP11B2-Gens: In Folge der Depolarisation der Zona-glomerulosa-Zellen erhöhen spannungsabhängige Calciumkanäle ihre Offenwahrscheinlichkeit, woraufhin die intrazelluläre Calciumkonzentration rasant ansteigt. Calmodulin- und Calcium-Calmodulin-abhängige Proteinkinase aktivieren dann die entsprechenden Transkriptionsfaktoren im Genom [5].

Als Inhibitoren der Aldosteronsynthese gelten Somatostatin, Heparin, Atriales Natriuretisches Peptid (ANP) und Dopamin [6].

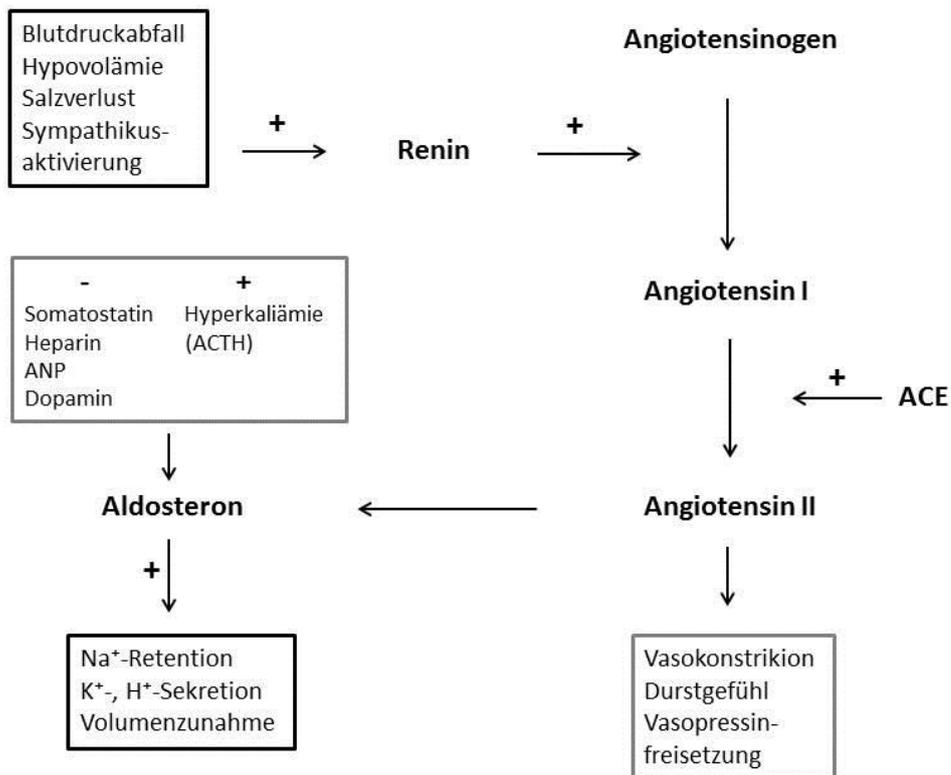


Abbildung 1: Regelmechanismus zur Aldosteronfreisetzung

1.2.2.3 Wirkmechanismus von Aldosteron

Innerhalb von Minuten nach Stimulation wird, vermutlich auch aus bereits gespeicherten intermediären Stoffwechselmetaboliten der Steroidsynthese, Aldosteron freigesetzt. Nach Ausschüttung in den Blutkreislauf bindet es an den Mineralokortikoidrezeptor (MR), der sich hauptsächlich im Zytosol von Epithelzellen, vor allem den Hauptzellen des Sammelrohrs der Niere befindet. Das lipophile Hormon induziert nach Rezeptorbindung eine Konformationsänderung und Dimerisierung des MR. Nach Translokation in den Zellkern bildet dieser nun mit den entsprechenden Hormone Response Elements (HRE) der DNA einen Komplex und stimuliert oder unterdrückt so die Transkription Aldosteron-abhängiger Gene.

Die vermehrte Salz- und Wasserrückresorption im Sammelrohr der Niere resultiert aus dem Einbau und der Erhöhung der Offenwahrscheinlichkeit von epithelialen Natrium-Kanälen, kurz ENaC. Durch diese Kanäle folgen Natrium-Ionen einem elektrochemischen Gradienten aus dem Lumen des Sammelrohrs ins Zytosol der Hauptzellen. Über die Natrium-Kalium-ATPase werden die Ionen auf der

anderen Seite ins Blut abgegeben. Neben dem Einfluss auf ENaC-Kanäle wird ebenso eine Stimulation der Na⁺-K⁺-ATPase diskutiert [7].

Dieser Na⁺-Passage folgt einerseits passiv Wasser aus dem Sammelrohr in die Blutgefäße, andererseits werden im Austausch K⁺-Ionen ins Sammelrohr ausgeschieden. Dadurch erhöht sich das zirkulierende Blutvolumen, der Blutdruck steigt (siehe Abbildung 2).

Neben jenem Wirkmechanismus werden ebenfalls non-genomische Signalkaskaden beschrieben, die aufgrund des Ansprechens auf MR-Antagonisten wie Spironolakton zwar Aldosteron-vermittelt sind, aber wegen eines schnellen Wirkeintritts (<15min.) nicht durch vorangegangene Proteinsynthese zu erklären sind. Darunter gehören kardiovaskuläre Modifikationen der Herzfrequenz und des Calciumflusses.

Auch andere Gewebe wie das kardiovaskuläre System oder das ZNS enthalten MR, allerdings ohne Expression der 11β-Hydroxysteroiddehydrogenase 2 (11β-HSD2). Dieses Enzym vermittelt die Wirkung von Aldosteron und MR unter Ausschaltung des gleichzeitig vorhandenen MR-affinen Cortisols.[5]

Über den Einfluss auf den Salzhaushalt hinaus modifiziert Aldosteron über genomische und nicht-genomische Signalwege Gewebestrukturen extrarenaler Organe. Durch Nitritoxid-vermittelten oxidativen Stress und pro-inflammatorische Gewebeveränderungen, die zu Kollagenumbau und Fibrose führen, ergeben sich kardiale, vaskuläre und renale Veränderungen, die Blutdruck-unabhängig sind: Linksventrikulärer Umbau, Nitritoxid-vermittelte, endotheliale, kontroverielle Vasokonstriktion und Dilatation, Myokard- und Endothelumbau durch pro-fibrotische und pro-inflammatorische Effekte, Überführung von Gefäßen in einen prothrombotischen Status und vaskuläre sowie glomeruläre Veränderungen der Nieren. Ferner wirkt Aldosteron auch verstärkend auf die renale Modifikation durch Angiotensin II [6]. Die genomischen Effekte können über MR-Antagonisten blockiert und sogar teilweise rückgängig gemacht werden [8].

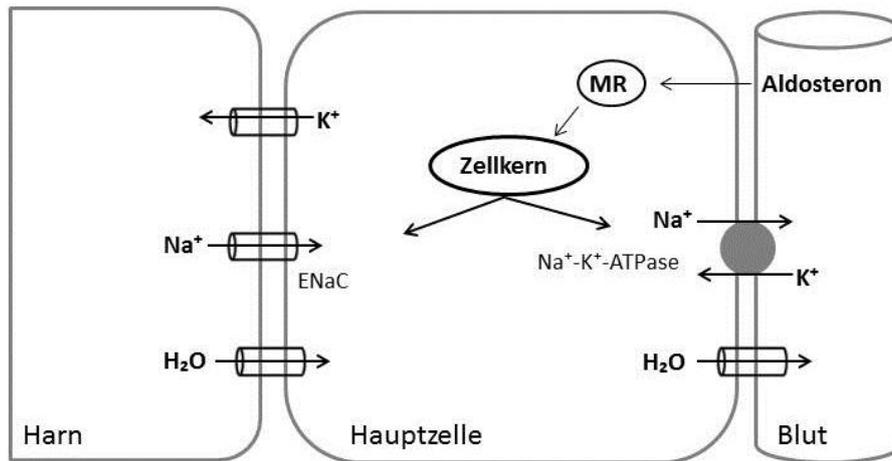


Abbildung 2: Darstellung der intrazellulären Aldosteron-Wirkung im Sammelrohr der Niere.

1.2.3 Prävalenz

Die Detektionsrate hat seit der Erstbeschreibung des Syndroms in den 1950er Jahren deutlich zugenommen, was zum einen an der Einführung des hoch-sensitiven Screeningtests liegt, zum anderen an einer Definitionsänderung des Syndroms: Hypokaliämie und metabolische Alkalose müssen nicht obligat auftreten.

Dennoch herrscht weiterhin Uneinigkeit über die Prävalenz durch eine breite Anzahl unterschiedlicher Studiendesigns. Einen Überblick über die Publikationen zum Thema der Prävalenz gab Hannemann et al. in einer Metaanalyse 2012: So erhielten 9,5% der in Spezialambulanzen vorselektionierten Hypertoniker und 4,3% der Hypertoniker in der Primärversorgung die Diagnose primärer Hyperaldosteronismus.

Die Unterschiede in den Daten zwischen speziellen Zentren und der Primärversorgung lassen sich auf die Tatsache zurückführen, dass in der Spezialambulanz besonders Patientengut untersucht wird, welches anhand klinischer Daten bereits eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit für PHA aufweist: Unter den therapieresistenten Hypertonikern wird der Anteil der Conn-Patienten sogar auf 20-24% geschätzt [2, 9].

1.2.4 Symptome

Die drei Hauptsymptome des PHA sind Hypertonie, Hypokaliämie und metabolische Alkalose mit vermehrt kardio- und zerebrovaskulären Folgeerkrankungen [10].

Hierbei steht die Hypertonie im Gegensatz zur progredienten Hypokaliämie im Vordergrund, welche zwar zur klassischen Definition des Syndroms nach Conn gehört, nach aktuellem Forschungsstand aber nur in ca. 9% der PHA-Fälle auftritt [3]. Der Bluthochdruck kann jedoch nicht allein durch das erhöhte intravasale Volumen erklärt werden, da eine chronische Volumenbelastung bei PHA-Patienten selten nachgewiesen werden kann [11]. Konsekutiv treten ferner Hyporeninämie und fakultativ Hypertonie-bedingte Kopfschmerzen sowie Sehstörungen auf. EKG-Veränderungen, Muskelschwäche und Sensibilitätsstörungen bei Hyperpolarisation der Muskulatur können sich als Folge einer Hypokaliämie entwickeln.

1.2.5 Diagnostik

Die Diagnostik bei Verdacht auf PHA besteht aus einem sensitiven Screening-Test, einem spezifischen Bestätigungs-Test und einer Subtypklassifizierung.

Indikation für einen Verdacht auf PHA gibt Hypertonie, insbesondere therapierefraktäre Formen mit RR-Werten $\geq 140/90$ mmHg trotz Medikation mit ≥ 3 antihypertensiven Mitteln oder schwere Hypertonieformen (Stufen 2-3), Bluthochdruck in Kombination mit spontaner oder diuretika-induzierter Hypokaliämie, sowie juveniles Erkrankungsalter, positive Familienanamnese oder ein Inzidentalom der Nebenniere mit Bluthochdruck [10, 12].

Als Screening-Test eignet sich der Quotient aus Aldosteron- und Reninkonzentration bzw. Aldosteron- und Reninaktivität (wenn die Messung der Konzentration nicht möglich ist) im Plasma, kurz ARQ. Für optimale Ergebnisse sollte der Patient bei der morgendlichen Blutabnahme sitzen [13].

Liegt der ARQ oberhalb des laborinternen Schwellenwertes, ist der Test mit einer Sensitivität von 87% ohne Medikamenteneinfluss positiv.

Der ARQ steht unter Einfluss antihypertensiver Medikamente, die pharmakodynamisch Einfluss auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System nehmen und deswegen eine Woche bzw. vier Wochen vor

Bestimmung der Hormone abgesetzt werden müssen. Darunter fallen zum einen β -Blocker (Atenolol) und α_2 -Antagonisten (Clonidin), welche falsch hohe Ergebnisse verursachen. Dagegen erhöhen zum anderen ACE-Hemmer (außer Fosinopril), Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (Irbesartan), der Dihydropyridin-Calcium-Antagonist Amlodipin und MR-Antagonisten wie Spironolaktone den ARQ falsch negativ. α -Blockern wie Prazosin und Doxazosin werden keine modulierenden Effekte nachgesagt [14]. Orale Kontrazeptiva, die Östrogen enthalten, stimulieren ebenfalls in geringem Maß die Angiotensinogen-Synthese in der Leber, und Progesteron und Progestin induzieren eine Natriurese mit konsekutivem Reninanstieg. So müssen auch jene Medikamente in die Auswertung des ARQ miteinbezogen werden [13]. Eine akute Diurese unter Furosemid oder eine kontrollierte salzhaltige Kost erhöhen sogar die Sensitivität des Screening-Tests in geringem Maß [15].

Schwartz und Turner postulierten 2005, dass zwar geringe Effekte auf die ARQ-Werte von antihypertensiven Medikamenten und einer kontrollierten salzhaltigen Ernährung beobachtet werden können, diese aber keinen entscheidenden Einfluss auf die Testgütekriterien der Ratio nehmen. Das Risiko, dem ein Patient durch das Absetzen der Medikamente ausgesetzt würde, übersteigt demnach den Nutzen eines solchen Vorgehens [15].

Als Bestätigungstest nach positivem Screening eignet sich der Kochsalzbelastungstest: Hierbei wird dem liegenden Patienten, ebenfalls unter ambulanten Bedingungen, morgens zwei Liter 0,9%-ige NaCl-Lösung intravenös verabreicht und nach vier Stunden die Plasma-Aldosteron-Konzentration (PAC) im Blut gemessen. Liegt die PAC im Vergleich zur initialen Blutabnahme nicht im Normbereich, d.h. über einem Cut-off von 50ng/l, ist die Diagnose eines PHA gesichert [16]. Falls sich bei einem Patienten eine Herzinsuffizienz oder ein Myokardinfarkt unter den Vorerkrankungen befindet oder ein schwerer Hypertonus vorliegt, ist dieser Test aufgrund zu hoher Volumenbelastung kontraindiziert.

In diesen Fällen weicht man auf die Möglichkeit einer oralen NaCl-Belastung für vier Tage aus und bestimmt im Anschluss die gesuchten Werte im 24h-Urin: Reduktion von Aldosteron-18-Glucuronid und Urin-Natrium über 200mmol/24h schließen einen PHA aus [13].

Neben diesen üblichen Testverfahren existieren weitere Testverfahren, die wegen geringer Spezifität und Sensitivität wie z.B. der Lasix-Renin-Test oder aufgrund höheren Aufwands beispielsweise einer Hospitalisierung beim Fludrocortison-suppressionstest nicht als erste Wahl in der Klinik gelten [10]. Letztere Methode gilt als besonders „physiologisch“ [14]: Durch die stationäre Gabe von 0,1mg des Mineralokortikoids Fludrocortison und kontrollierter Salzzufuhr alle sechs Stunden erzielt man eine Hemmung der endogenen Aldosteronfreisetzung. Aldosteronkonzentration über 6ng/dl im Plasma

nach vier Tagen und zwei Stunden Orthostase belegen den Verdacht eines PHA. Doch auch fern der stationären Aufnahme birgt dieser second-line-Bestätigungstest einige Nachteile: Zahlreiche Kontraindikationen, z.B. schwere Herz- oder Niereninsuffizienz, koronare Herzkrankheit, instabile Blutdruckwerte oder Hypokaliämie sowie Nebenwirkungen wie EKG-Veränderungen, Hypokaliämie und hypertensive Episoden sprechen gegen einen breiten Einsatz [16].

Als weitere Möglichkeit wäre noch der Captopril-Test zu nennen. Bei dieser Prozedur darf zwei Stunden nach Inhibition des RAAS durch Medikation mit 25mg Captopril (ein ACE-Hemmer) die Aldosteronkonzentration im Plasma nicht abfallen [16].

Für die Wahl einer typgerechten Therapie des biochemisch gesicherten PHA gilt es nun die Erkrankung zu klassifizieren. Besondere Beachtung wird dabei der Unterscheidung zwischen APA und IHA, den beiden häufigsten Formen des PHA, geschenkt.

Nach den aktuellen Leitlinien wird dabei zunächst ein Dünnschicht-CT oder MRT der Nebennieren durchgeführt. Bei dieser Untersuchung kann entweder ein unilateraler Tumor, eine bilaterale Hyperplasie (entspricht einem IHA) oder ein beidseits unauffälliger Befund vorliegen. Aufgrund niedriger Sensitivität und Spezifität dazu dem Nicht-Erfassen von kleinen Tumoren unter <10mm Größe muss eine Nebennierenvenenkatheterisierung zur Diagnosesicherung folgen [17]. Bei erfolgreicher Durchführung spricht ein erhöhter Aldosteron/Kortisol-Quotient auf einer Seite für eine Lateralisierung und somit für ein Adenom [10] (siehe Abbildung 3).

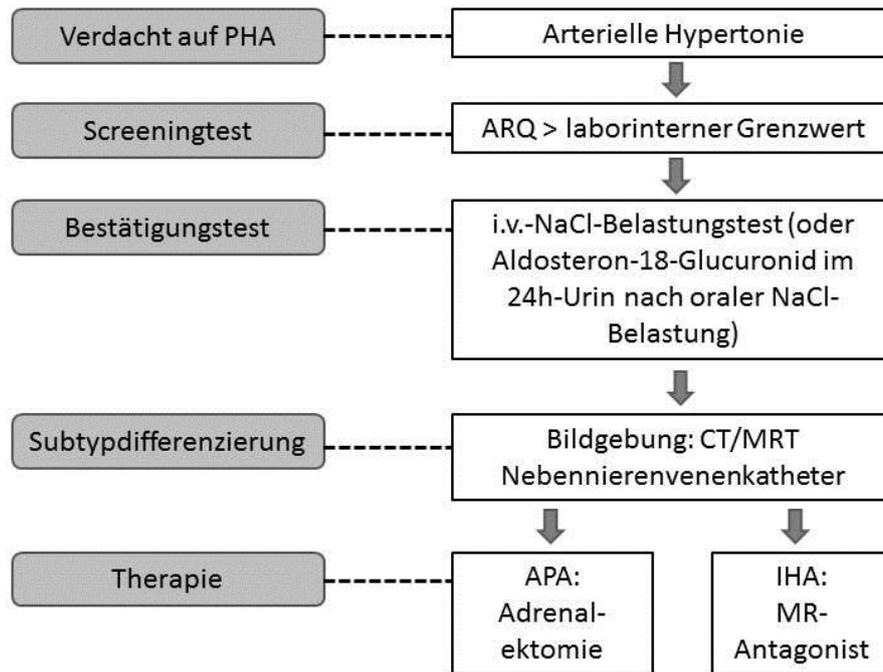


Abbildung 3: Ablauf der Diagnostik des PHA.

1.2.6 Therapie

Als potentiell heilbare Variante der Hypertonie stehen grundsätzlich zwei therapeutische Wege für den PHA zur Verfügung: Eine Adrenalectomie oder die Behandlung mit MR-Antagonisten.

Bei Vorliegen eines per Nebennierenvenenkatheter gesicherten aldosteron-produzierenden Adenoms (APA) ist Therapie der ersten Wahl eine laparoskopisch oder retroperitoneoskopisch durchgeführte Adrenalectomie der betroffenen Seite. Karzinome werden dagegen während eines offenen Eingriffs entfernt. Die Adrenalectomie verspricht in 90% der Fälle eine Heilung der Hypertonie [18], wobei sich Normalgewicht, weibliches Geschlecht, Hypertoniedauer unter sechs Jahren sowie der Gebrauch von weniger als zwei antihypertensiven Medikamenten als prognostisch günstige Faktoren erweisen [19]. In vielen Fällen zeigt sich die gegenseitige Zona glomerulosa atrophisch, was postoperativ zu Hyperkaliämie oder prolongiertem Hypoaldosteronismus (5% der Patienten) führen kann. Eine bereits präoperative Anbehandlung mit Mineralokortikoiden hat sich

bisher nicht als erfolgreich erwiesen. In solchen Situationen sollte eine Behandlung mit dem synthetischen Aldosteronanalogon Fludrocortison erfolgen. Gegebenfalls können Risikofaktoren wie eine erniedrigte GFR und erhöhte Kreatininkonzentration Aufschluss über eine potentielle Kaliumerhöhung nach Adrenalectomie geben [20, 21].

Lässt sich keine Lateralisierung feststellen oder ist eine Operation kontraindiziert, wird der primäre Hyperaldosteronismus effektiv mit MR-Antagonisten eingestellt. Spironolakton erzielt als Mittel der Wahl gute Ergebnisse in der Behandlung von Hypokaliämie und Bluthochdruck (Normalisierung nach 4-8 Wochen). Dabei wird die Initialdosis von 25mg pro Tag so lange alle zwei Wochen erhöht, bis die Kaliumwerte den Normbereich erreichen. Die Dosierung kann bei normotonen Blutdruckwerten sogar wieder herabgesetzt werden. Während der Initialphase der Medikation sollten die Kalium- und Kreatininwerte in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Aufgrund der zusätzlich antiandrogenen und progestagenen Wirkung dieses nicht-selektiven MR-Antagonisten können Gynäkomastie, Libidoabnahme, Zyklusstörungen und Mastodynie neben gastrointestinalen Beschwerden auftreten. Besteht eine derartige Unverträglichkeit kann auf den selektiven MR-Antagonisten Eplerenon zurückgegriffen werden. Dieser weist zwar geringere Nebenwirkungen auf, hat aber nur die 25-75%ige Potenz von Spironolakton und ist bisher in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen.

Unterstützend zu dieser pharmakologischen Therapie können zur Einstellung der Hypertonie weitere antihypertensive Medikamente verabreicht werden, wie Thiaziddiuretika, Kalium-sparende Diuretika und ACE-Hemmer. Ferner senken auch allgemeine Maßnahmen wie salzarme Kost, Gewichtsreduktion, regelmäßige Bewegung sowie Beendigung eines Nikotinabusus den Blutdruck auch im Falle eines PHA [13].

1.2.7 Komplikationen des PHA

1.2.7.1 Komorbiditäten und Mortalität

Als Folge des Aldosteronexzesses und indirekt aufgrund des gestörten Wasser- und Elektrolythaushalts werden vor allem kardiovaskuläre, aber auch metabolische und psychopathologische Komorbiditäten im Gegensatz zum EH beobachtet:

Erhöhte Prävalenzen des Metabolischen Syndroms (41.1% vs. 29.6% der EH) [22], Diabetes mellitus Typ 2 (23% vs. 10% EH) [23] und von Depression, Dysphorie- und/oder Angstempfinden [24] zeigen typische Begleiterkrankungen fern des kardiovaskulären Systems auf.

Die vergleichsweise hohe Mortalität der PHA-Patienten [25] wird aber vor allem durch Begleiterkrankungen des Herz-Kreislaufsystems bedingt und zeigt die Notwendigkeit einer geeigneten Therapie auf: 50% der Todesfälle unter PHA-Patienten werden durch kardiovaskuläre Ereignisse mit letalem Ausgang hervorgerufen [26].

Nährboden für das häufige Auftreten von Komplikationen dieser Art wie Myokardinfarkt (ca. 4% der PHA-Patienten), Schlaganfall (ca. 13%) und Vorhofflimmern (ca. 7%) [27] sowie Arrhythmien und die periphere arterielle Verschlusskrankheit [28] bieten die bereits beschriebenen Effekte von Aldosteron außerhalb des Sammelrohrs der Niere: Myokardfibrose, linksventrikuläre Hypertrophie, endotheliale Dysfunktion und renale Morbidität sind die Folgen.

Born-Frontsberg et al. veröffentlichten 2009 die Ergebnisse des Deutschen Conn-Registers, welche einen Zusammenhang zwischen dem Aldosteronlevel im Serum und kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen, Arrhythmien (insbesondere die Neigung zu Vorhofflimmern), Niereninsuffizienz und Schlafapnoe vermuten lassen (siehe Abbildung 4) [29]. Nach Einleitung der Therapie konnte bisher nicht nur ein weiteres Fortschreiten jener Komorbiditäten nachgewiesen werden [30], sondern auch ein Rückgang dieses deutlich erhöhten kardiovaskulären Erkrankungsrisikos auf ein mit EH vergleichbares Level. Dabei war die Abnahme der Komorbiditäten und der Mortalität bei adäquater Therapiewahl unabhängig vom jeweiligen Subtyp [28, 31].

Um somit dem Auftreten dieser Komorbiditäten und den damit verbundenen Langzeitschäden entgegenzuwirken bedarf es typgerechter und frühzeitiger therapeutischer Einstellung und regelmäßiger Follow-Up-Untersuchungen.

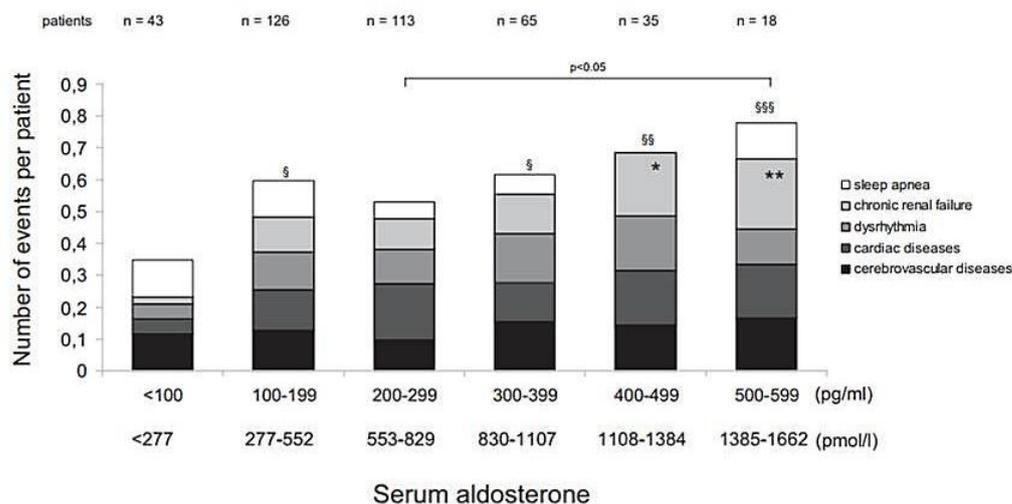


Abbildung 4: Anzahl der Ereignisse pro Patient in Abhängigkeit von den Serumaldosteronwerten der PHA-Patienten (modifiziert nach Born-Frontsberg et al., 2009 [32]).

1.2.7.2 Herzrhythmusstörungen

Kardiale Arrhythmien sind ein weit verbreitetes Krankheitsbild, über dessen Epidemiologie keine genauen Angaben gemacht werden können. Durch das teilweise nur sporadische Auftreten oder sogar vollständige Ausbleiben von Symptomen existiert eine hohe Dunkelziffer an Erkrankten, die aber nicht minder gefährdet sind mögliche Komplikationen zu erleiden: Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, TIA, Schlaganfall oder plötzlicher Herztod werden im Zusammenhang mit Rhythmusstörungen beobachtet.

Als Arrhythmien bezeichnet man alle Störungen des Erregungsbildungs- oder Erregungsleitungssystem der Vorhöfe und Kammern, aber auch der atrioventrikulären Überleitung. Dazu existieren brady- oder tachykardie, sowie angeborene oder im Laufe des Lebens erworbene Formen. Eine übersichtliche Einteilung erfolgt nach dem Entstehungsort: In den Vorhöfen können sich Extrasystolen, sinuatriale Blockierungen oder auch Vorhofflimmern oder -flattern entwickeln. Hierbei ist Vorhofflimmern die häufigste Form der Rhythmusstörungen mit einer mit dem Alter ansteigenden Inzidenz von 0,1-9% aller Erwachsenen. In den Herzkammern kann es ebenfalls zu Extrasystolen, ventrikulären Tachykardien oder auch Kammerflattern oder -flimmern kommen. Daneben äußert sich eine pathologische atrioventrikuläre Überleitung in AV-Blockierungen, dem Sick Sinus Syndrom, ventrikulären Ersatzrhythmen, der Reentry-Tachykardie oder spezifischen Syndromen wie dem Wolf-Parkinson-White-Syndrom [33, 34].

Man unterscheidet dabei angeborene (morphologische und pathophysiologische Veränderungen) von erworbenen Risikofaktoren. Zu letzteren gehören entzündliche und ischämische Prozesse, Medikamenteneinnahme, psychopathologische Veränderungen, endokrine Ursachen wie Diabetes Mellitus oder Hyperthyreose sowie Elektrolytstörungen. Allen voran stellt aber ein arterieller Hypertonus das größte Risiko für die Entwicklung einer Rhythmusstörung dar [35]: Ein gegebenenfalls Hypertonie-bedingt überaktiviertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), welches – wie bereits beschrieben – zu Inflammation aber auch zu anatomischen und elektrophysiologischen Umbauprozessen führt, und die oftmals mit Hochdruck verbundene linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) stellen dabei die Grundlage der Dysfunktion (siehe Abbildung 5).

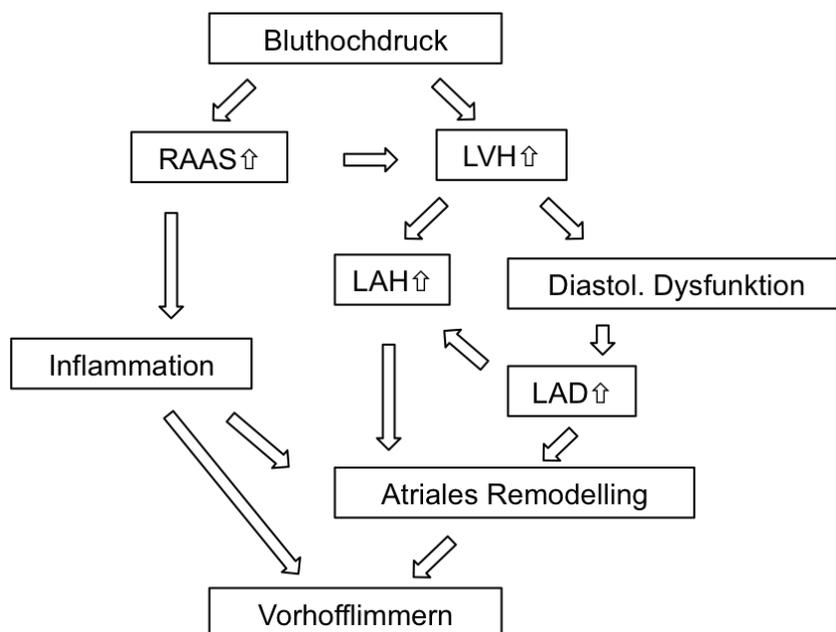


Abbildung 5: Der mögliche Zusammenhang zwischen Bluthochdruck, RAAS-Überaktivierung und LVH als Nährboden für supraventrikuläre Arrhythmien (modifiziert nach Yiu et al., 2008 [35]).

LAH = linksatriale Hypertrophie; LAD = linksatrialer Druck

1.2.7.3 Experimentelle Studien

Rocha et al. konnten bereits 2001 die in Tierexperimenten beobachteten, pathologischen Auswirkungen von Aldosteron auf das Myokard zusammenfassen: Durch das Vorhandensein von Mineralokortikoidrezeptoren im kardialen Gewebe entstehen bei einem Aldosteron-Überangebot Mikroläsionen, die teilweise ischämischer, inflammatorischer oder nekrotischer Art sind. Voraussetzung für die Ischämie sind zum einen eine aldosteron-bedingte Minderperfusion der Koronararterien, zum anderen die fibrinoiden Nekrosen im Bereich der Blutgefäßmedia oder auch panarterielle Entzündungen. Ferner wurden in Experimenten im Nagermodell in vitro ein übersteigerter Ca^{2+} -Transport innerhalb der Zellen mit verlängertem Aktionspotential, sowie anabole Effekte auf neonatale Cardiomyozytenkulturen, begleitet durch eine verstärkte Leukin-Aufnahme, beobachtet [36, 37]. Reil et. al. belegten ebenfalls in kontrollierten Experimenten die proarrhythmogene Wirkung eines Aldosteronüberangebots im Herzen: Ratten, die 8 Wochen mit kardialen Aldosteron-Mini-Pumpen behandelt wurden, zeigten im Anschluss alle die Induzierbarkeit von Arrhythmien, verlängerte P-Wellen und Fortleitungsintervalle sowie Zeichen von Myokardfibrose und –Hypertrophie [38].

Als Konfirmation dieser Ergebnisse dient zusätzlich die beinahe vollständige und nachweisbare Umkehrbarkeit dieser pathologischen Veränderung durch Mineralokortikoidantagonisten [39].

1.2.7.4 Klinische Studien

In Analogie zu den experimentellen Daten belegen auch klinische Studien den Zusammenhang zwischen Aldosteronkonzentration und kardialen Umbau. Zusätzlich bildet vermutlich auch die oftmals vorhandene Hypokaliämie beim PHA eine Grundvoraussetzung zur Entstehung von kardialen Erregungsbildungs- oder –Leitungsstörungen [29, 40].

Mulatero et al. bestätigten 2013 in einer retrospektiven kontrollierten Studie nicht nur die bereits bekannte erhöhte kardiovaskuläre Komorbiditätsrate, sondern im Speziellen die höhere Prävalenz von Arrhythmien (Odds Ratio 1,9). Dabei sind Patienten mit einem APA-Subtyp einem höheren Risiko ausgesetzt als Patienten mit einer beidseitigen Hyperplasie [41]. Ein noch signifikanteres Ergebnis für die höhere Rate dauerhafter Arrhythmien fanden Catena et. al (Odds ratio 4,93) bereits 2008, mit einem deutlichen Rückgang der Störungen nach Einleiten der Therapie [28]. Weitere Studien veröffentlichten eine über 7%-ige Prävalenz für Vorhofflimmern unter PHA-Patienten (Odds ratio für PHA-Patienten 12,1), mit einer deutlich niedrigeren Rate von 0,6% innerhalb einer gematchten

Kontrollgruppe aus EH [29, 42]. Ferner wurde 2013 durch Savard et al. die erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein gleichzeitiges Auftreten von ausgeprägter linksventrikulärer Hypertrophie und Vorhofflimmern beim PHA im Vergleich zu EH beschrieben (Odds Ratio, 5.0) [43].

Mehrere Fallstudien berichten von einem gehäuften Auftreten von Vorhofflimmern oder anderen malignen Arrhythmien wie ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern auch unter noch nicht diagnostizierten PHA-Patienten, ohne das gleichzeitig ischämische oder valvuläre Herzerkrankungen Konditionen für die Arrhythmie-Entstehung bieten konnten. Nach Adrenalectomie oder Behandlung mit Mineralokortikoidantagonisten sistierte jeweils die Rhythmusstörung. Im Umkehrschluss wird in der Folge in diesen Publikationen sogar eine Empfehlung zum Screening auf PHA gegeben, wenn Vorhofflimmern bei Patienten ohne koronare Herzerkrankung, Herzklappenstörungen oder bei Hypokaliämie detektiert wird [40, 44-46].

Mehrere Studien diskutieren die erhöhte Vorhofflimmernbereitschaft bei hypokaliämischen Non-PHA-Patienten unter Diurese oder Dialyse, d.h. ohne gleichzeitigen Aldosteronexzess [47, 48]. Eine Übertragung dieses Zusammenhangs auf den großen Anteil der unter erniedrigtem Kalium leidenden PHA-Patienten (zwischen 10-60%) ist daher zu erwägen [3, 29, 41]. Ob jedoch ein erniedrigter Serumkaliumwert den Verdacht auf die Herzrhythmusstörung ergibt, bleibt fraglich, da der punktuell gemessene Wert im Serum wenig aussagekräftig über den gesamten Kaliumhaushalt, der sich hauptsächlich intrazellulär befindet, ist [44].

Seit 2013 läuft in Italien nun die multizentrische und prospektive PAPPHY-Studie in Analogie zu oben genannten Überlegungen, die es sich zum Ziel gemacht hat unter Hypertonikern mit Vorhofflimmern oder -Flattern die Prävalenz des PHA zu erfassen sowie prädiktive Werte, Prognose und Verlauf im Rahmen der Conn-Diagnostik und Therapie zu erforschen [49].

Die proarrhythmischen Effekte von Aldosteron werden weiter durch die Tatsache verdeutlicht, dass man umgekehrt durch Blockade des RAAS mittels ACE-Hemmern oder durch Gabe von Spironolakton oder anderen Mineralokortikoidantagonisten nicht nur strukturelle Veränderungen am Myokard rückgängig machen kann, sondern auch vorhandene Rhythmusstörungen wie Vorhofflimmern limitieren kann. Dies gilt sowohl für Patienten mit sekundärem Hyperaldosteronismus, Low-Renin-Hypertension, als auch für Patienten mit Herzinsuffizienz und gleichzeitigen Arrhythmien ohne derartige endokrinologische Abweichungen. Auch in diesen Fällen wird bereits eine Empfehlung zur zusätzlichen medikamentösen Eindämmung eines Aldosteronexzesses ausgesprochen, auch wenn dieser nicht monokausal verantwortlich für den erhöhten Blutdruck oder die Herzinsuffizienz ist [50-54].

1.3. Fragestellung

Trotz der geschilderten Datenlage sind viele Studien lückenhaft. Sie geben nur begrenzt Auskunft über die Art der Arrhythmien, das spezifische therapeutische Vorgehen im Falle einer Erkrankung, prädiktive Faktoren oder notwendige diagnostische Mittel. Ferner ist die Datenlage in Deutschland unbekannt. Aus diesen Gründen macht sich die vorliegende Arbeit zum Ziel auf Basis des Datensatzes des deutschen Conn-Registers grundlegende Fragestellungen zur Arrhythmiehäufigkeit zu beantworten.

Zunächst sollte geklärt werden, wie hoch die Prävalenz von kardialen Arrhythmien bei den PHA-Patienten ist. Dafür wurden im Folgenden anamnestische Daten sowie Ergebnisse apparativer Diagnostik wie Ruhe- und Langzeit-EKG untersucht.

Von besonderem Interesse sind hierbei Effekte auf das Auftreten von Herzrhythmusstörungen durch die Conn-Therapie und/oder anti-arrhythmogenen Therapeutika sowie die Detektion möglicher prädiktiver Laborparameter oder Untersuchungsbefunde, die in Zukunft bereits richtungsweisend in der kardialen Diagnostik sein können. Dazu gehören zusätzlich sowohl potentielle Unterschiede zwischen den beiden Subtypen APA und IHA und deren beider Therapien, als auch zwischen der normo- und hypokaliämischen Form des PHA.

Schlussendlich gilt es noch eine Aussage über die Rolle von Ruhe- bzw. Langzeit-EKG in der Diagnostik von kardialen Komorbiditäten beim PHA zu treffen.

2.Methodik

2.1. Patienten

2.1.1 Das Conn-Register

Innerhalb medizinischer Register werden Daten zu Prävalenz, Diagnostik, Therapie und Verlauf der jeweiligen Erkrankung oder Behandlungskollektive erfasst, die durch eine zentrale Dokumentation die klinisch-epidemiologische Forschung, Versorgungsforschung und Qualitätssicherung erleichtern.

Trotz der erheblichen Prävalenz des PHA besonders unter therapie-resistenten Hypertonikern existieren sogar von einem Praxiszentrum zum nächsten gravierende Differenzen in Diagnostik und Therapie der Erkrankung, so dass eine optimale und auch international vergleichbare Versorgung der Patienten nicht sicher gewährleistet ist. Auf Basis dieser Tatsachen wurde 2006 das nationale Conn-Register in München gegründet. Als multizentrische klinische Studie wurden ab 1990 retrospektiv und seit 2008 prospektiv klinische und laborchemische Daten zu Diagnostik, Therapie, Klinik und Verlauf der Probanden vorzugsweise bei Erstdiagnose sowie bei regelmäßigen Verlaufskontrollen dokumentiert. Der prospektive Teil nennt sich MEPHISTO-Studie (**M**ulticenter **e**valuation of **p**rimary **h**yperaldosteronism, **d**iagnostic testing, **s**ubdifferentiation, **t**herapy, **o**utcome and **g**enetics) und wird unter der Schirmherrschaft der Sektion Nebenniere, Steroide und Hypertonie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) durchgeführt. Einschlusskriterium ist ein gesicherter PHA und die Einwilligungsfähigkeit des Patienten. Seit Beginn der Studie wurden in sechs Zentren über 700 Patienten aufgenommen und beobachtet.

Von großem medizinischem Interesse sind hierbei neben der Qualitätssicherung von Diagnostik und Therapie die Epidemiologie, die Komorbiditäten und die Mortalität der Erkrankung, die durch Standardverfahren in Datenerhebung und Dokumentation statistisch ausgewertet und zentren-spezifisch evaluiert werden können. Dabei ist ein Wachstum des Registers dadurch sichergestellt, dass zum einen jedes Zentrum und jede Praxis innerhalb Deutschlands prinzipiell teilnehmen kann, sobald es mindestens $n > 20$ Patienten betreut, und zum anderen die Zahl der aufgenommenen Patienten generell unbegrenzt ist. Unabdingbare Voraussetzung ist jedoch die Zustimmung der jeweiligen Ethikkommissionen der einzelnen Zentren.

2.1.2 Datenerhebung und Datenschutz

Alle in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten sind prospektive Studienteilnehmer des deutschen Conn-Registers, d.h. ihre Aufnahme erfolgte zeitgleich mit der Diagnosestellung PHA und Therapiebeginn. Der vorliegende Datensatz speist sich aus den Zentren LMU München und Berlin Charité von Beginn des Studienteils MEPHISTO (Oktober 2008) bis einschließlich Mai 2013.

Bei jedem Patienten werden ein positiver Screening-Test (erhöhter ARQ) und ein positiver Bestätigungstest (meist Kochsalzbelastungstest oder Captopril-Test) durchgeführt.

Nach der gesicherten PHA-Diagnose werden die Patienten zu einer ausführlichen Erstuntersuchung (V1) geladen, bestehend aus Anamnese, körperlicher Untersuchung (standardisierte Blutdruckmessungen und Einstufung des Ernährungszustandes), Labor (Blutentnahme, Urin-Diagnostik), apparativer Untersuchungstechnik (Langzeit-Blutdruckmessungen, Langzeit-Echokardiogramm, 12-Kanal-Ruhe-Echokardiogramm, transthorakale Echokardiographie, Arteria-Carotis-Doppler-Sonographie). Im Anschluss daran erfolgt in den meisten Fällen eine Subtypdifferenzierung mittels adrener Bildgebung (CT oder MRT) und Nebennierenvenenkatheterisierung. Zuletzt wird eine umfassende psychodynamische Befragung durchgeführt. Nun kann mit einer geeigneten Therapie und Hypertonie-Einstellung des Patienten begonnen werden. Hierbei unterscheidet man zwischen medikamentöser oder chirurgischer Behandlung.

Nach erfolgreicher Therapieeinleitung werden die Patienten einmal jährlich zur eingehenden Verlaufskontrolle eingeladen, die Einsicht in den aktuellen Stand der Therapie erlaubt. Der Übersichtlichkeit halber werden im Folgenden die Erstuntersuchung bei Diagnosestellung V1 genannt und die zweite Verlaufsuntersuchung, also nach ca. einem Jahr als Intervall, V2. Die weiteren erfolgten Verlaufsuntersuchungen, d.h. V3, V4 etc., wurden in den vorliegenden Datensatz nicht miteinbezogen.

Alle erhobenen Daten werden durch geschultes Personal nach der schriftlichen Einwilligung des Patienten in einer zentralen Datenbank einem standardisierten Studienprotokoll (CRF) folgend dokumentiert, wobei jeder Patient einen zentrumspezifischen verschlüsselten Code erhält, um die Anonymität der Studienteilnahme und die Datenschutzbestimmungen zu gewährleisten. Die Verbindung zwischen Patientendaten und dem Patientennamen sowie Kontaktdaten kann nur in dem jeweiligen Zentrum geschlossen werden.

2.1.3 Einschlusskriterien

Innerhalb der Conn-Register-Datenbank gab es ebenfalls zu erfüllende Kriterien für die Datenaufnahme in die vorliegende Arbeit: Obligate Voraussetzungen sind Therapienaivität bei V1 (keine Medikation mit Mineralokortikoidantagonisten und keine Adrenalektomie) sowie ein Langzeit-EKG vor der Erstuntersuchung oder im Rahmen von V1. Fakultativ erfolgte zusätzlich ein 12-Kanal-Ruhe-EKG. Nach der Therapieeinleitung stellten sich nach einem durchschnittlichen Zeitraum von einem Jahr die meisten Patienten zu einer Verlaufsuntersuchung (V2) vor und durchliefen ein zweites Mal die apparative Diagnostik einschließlich Langzeit-EKG und 12-Kanal-Ruhe-EKG.

2.2. Material

2.2.1 Patientenstammdaten und klinische Parameter

Zu Beginn wurden grundlegende anamnestische und diagnostische Daten dokumentiert wie Patientencode, Geburtsdatum, Geschlecht, Datum der Erstdiagnose PHA und das damalige Alter des Patienten sowie Datum der Erstuntersuchung V1. Im Anschluss daran wurde die Unterteilung der Patienten mittels Subtypdifferenzierung durch NNVK, ergänzt durch den Befund eines bildgebenden Verfahrens (CT oder MRT), unternommen. Die beiden Subtypen wurden weiterhin klassifiziert über das Auftreten von Hypokaliämien (minimalster dokumentierter Kaliumwert unter 3,5mmol/l) in hypokaliämische und normokaliämische Varianten.

Aus der ausführlichen, standardisierten Anamnese wurden die eingenommenen antihypertensiven Medikamente (inkl. Spironolakton), eine eventuelle bereits eingeleitete anti-arrhythmogene Therapie sowie die schematische Auflistung möglicher Vorerkrankungen extrahiert: Die Patienten machten Angaben über metabolische (Diabetes Mellitus Typ II), kardiale (Vorhofflimmern, Myokardinfarkt oder koronare Herzkrankheit (KHK)) und vaskuläre (periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolien, Aortendissektion, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA)) Erkrankungen, Hyperlipidämien sowie dokumentierte hypertensive Entgleisungen. Vorhofflimmern wurde weiterhin unterteilt in ein paroxysmales, also anfallsartiges Auftreten, den persistenten, chronischen Zustand oder den therapieresistenten, anhaltenden Status (permanent). Außerdem wurde die Raucheranamnese

erhoben: Aktueller Nikotinabusus und vergangener Nikotinabusus wurden dokumentiert sowie Pack Years (PY) berechnet.

Dann erfolgte eine kurze körperliche Untersuchung mit Errechnung des Body-Mass-Index (BMI = Körpergewicht / (Körpergröße in m)²) und einer standardisierten Blutdruckmessung: Nachdem die Patienten ca. 5-10min ruhig saßen, wurde mit Hilfe eines Standardgeräts an jedem Arm dreimal Blutdruck gemessen. Für die vorliegende Arbeit wurde jeweils der mittlere Wert des li. Armes verwendet. Anhand dieser Werte wurde die Schwere der hypertensiven Erkrankung durch die Klassifikation der European Society of Hypertension (ESH) eingeteilt:

	Systolische Werte	Diastolische Werte
Grad 1 („mild“)	140-159mmHg	90-99mmHg
Grad 2 („moderat“)	160-179mmHg	100-109mmHg
Grad 3 („schwer“)	>180mmHg	>110mmHg

Tabelle 1: ESH-Einteilung der Hypertonie nach der Höhe der Werte.

2.2.2 Laborchemische Untersuchungen

Für die endokrinologische Blutentnahme wurden zunächst interferierende antihypertensive Medikamente abgesetzt und es wurde gegebenenfalls auf Verapamil oder Doxazosin umgestellt. Nun konnte unter der Voraussetzung der Therapienaivität die Plasma-Aldosteron-Konzentration (in ng/l) und die Plasma-Renin-Konzentration (an der LMU München, in mU/l) bzw. die Plasma-Renin-Konzentration (an der Charité Berlin, in ng/l) bestimmt werden und daraus der Aldosteron-Renin-Quotient errechnet werden. Für die Aldosteron- und Reninmessungen wurden die Geräte Siemens, Coat-a-Count RIA und DiaSorin Liaison® verwendet.

Ferner wurde im Rahmen der Verlaufsuntersuchungen jeweils ein umfassendes klinisches Laborprofil erstellt, wobei das Augenmerk auf dem Kaliumwert (in mmol/l), einem Serum-Lipid-Profil sowie den Parametern zur Einschätzung der Nierentätigkeit, der Serum-Kreatinin-Konzentration (in mg/dl) und der daraus errechneten glomerulären Filtrationsrate (GFR; in ml/min/1,73 m²) lag. Die dafür angewandte vereinfachte MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) bestimmt die GFR

unter Einbeziehung der Kreatinin-Konzentration, Alter, Geschlecht und Hautfarbe des Patienten. Dabei wurde von einer durchschnittlichen Körperoberfläche von $1,73\text{m}^2$ ausgegangen. Anhand dieser Daten wurde eine eventuelle Niereninsuffizienz festgestellt und leitliniengerecht nach der KDIGO in die unterschiedlichen Stadien eingeteilt (siehe Tabelle 2). Als Blutfette wurden Cholesterin, Triglyzeride, HDL- und LDL-Cholesterinwerte in mg/dl dokumentiert.

	GFR (ml/min/1,73m²)	Nierenerkrankung
Stadium 1	>89	Mit normaler Nierenfunktion
Stadium 2	60-89	Mit milder Funktionseinschränkung
Stadium 3	30-59	Mit moderater Funktionseinschränkung
Stadium 4	15-29	Mit schwerer Funktionseinschränkung
Stadium 5	<15	Chronisches Nierenversagen

Tabelle 2: Stadien der Niereninsuffizienz nach der KDIGO.

2.2.3 Apparative Diagnostik

Jeder Patient erhielt eine Langzeit-RR-Messung. Nach 24 Stunden wurden die mittleren Blutdruckwerte über 24h, die Tagesmittelwerte und die nächtlichen Mittelwerte ermittelt sowie eine Beurteilung der RR-Absenkung in der Nacht von über 10% des Tageswertes unternommen. Dadurch konnten die Patienten in Dipper (Nachtabsenkung über 10%) und Non-Dipper (keine oder nicht beurteilbare Nachtabsenkung) eingeteilt werden.

Um eine linksventrikuläre Hypertrophie als Risikofaktor für Herzrhythmusstörungen festzustellen, wurden bei der transthorakalen Echokardiographie die Ejection Fraction (im Normbereich bei über 60%) als Parameter für die linksventrikuläre Funktion und eine eventuelle linksventrikuläre Hypertrophie bestimmt. Letztere ergibt sich zum einen aus der Befundung der Wanddicken und zum anderen aus der berechneten linksventrikulären Masse.

Die Formel hierfür lautet:

$$LV - \text{Masse (g)} = 0,8 \times \{1,04 \times [(LVEDD + IVSd + LPWd)^3 - LVEDD^3]\} + 0,6$$

LVEDD = enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser; IVSd = enddiastolischer Septumdurchmesser; LPWd = enddiastolischer Durchmesser der links-posterioren Wand

Zur Beurteilung der kardialen Arrhythmien dienen das Langzeit-EKG und das Ruhe-EKG. Die EKG-Messungen erfolgten entweder hausintern in der Kardiologie des jeweiligen Conn-Zentrums oder extern beim patienteneigenen Kardiologen oder Hausarzt. Hierbei wurde die automatische Auswertung und die Befundung im Conn-Zentrum nochmals analysiert und reevaluiert.

Folgende Parameter wurden in der Auswertung der Langzeit-EKGs berücksichtigt: Die durchschnittliche Herzfrequenz pro Minute, sowie bradykarde oder tachykarde Episoden, der Grundrhythmus (Sinus-, Schrittmacherrhythmus, Vorhofflimmern), arrhythmische Episoden (Sinusarrhythmien oder paroxysmales Vorhofflimmern), Pausen über 1500ms (Anzahl, Dauer der längsten Pause, Ursache für diese Asystolie), supraventrikuläre Tachykardien, supraventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Extrasystolen und ihre Formen, Couplets, ventrikuläre Tachykardien und Blockbilder (AV-Block, Schenkelblöcke). Tabelle 3 gibt Auskunft über die unterschiedlichen Ursachen für eventuelle Pausen.

Sinusarrhythmie
Postextrasystolische Pausen
Blockierte SVES
AV-Block II Typ I
Sinusbradykardie
Sinusalrest
VF-Bradykardie

Tabelle 3: Ursachen für Pausen.

Im 12-Kanal-Ruhe-EKG standen der Herzrhythmus (Sinus-, Schrittmacherrhythmus, Vorhofflimmern), der Lagetyp der elektrischen Herzachse (Indifferenztyp, Steiltyp, (überdrehter) Linkstyp, (überdrehter) Rechtstyp) und der Index nach Sokolow und Lyon zur Abschätzung einer linksventrikulären Hypertrophie im Vordergrund. Dieser Hypertrophie-Index wird über die Summe der Amplituden (in mV) der S-Zacke in Ableitung V1/V2 und R-Zacke in V5/V6 definiert und darf 3,5mV nicht überschreiten.

Ferner wurden die Intervallzeiten (P-Welle, PQ-Intervall, QRS-Komplex und die frequenzkorrigierte QTc-Zeit) und die Herzfrequenz, Pathologien im R/S-Umschlag (physiologischerweise zwischen den Ableitungen V3 und V4), begleitet von mangelnder R-Progression oder S-Persistenz, sowie eventuelle Blockbilder (AV-Block, Schenkelblock) beurteilt.

2.2.4 Die zweite Verlaufsuntersuchung

Nach Beendigung der Erstuntersuchung wurde dem Patienten eine mögliche Therapie angeraten (Medikation mit Mineralokortikoidantagonisten oder Adrenalectomie), deren Einhaltung mit berücksichtigt wurde. Die zweite Untersuchung verläuft im Wesentlichen ähnlich zu V1: Die Laboruntersuchung von Aldosteron-, Renin- und Kaliumkonzentration, die ambulante Blutdruckmessung, die Bestimmung des BMI, die Befragung nach eventuell neu aufgetretenen Komorbiditäten und einer möglichen anti-arrhythmogenen Therapie sowie eine laborchemische Beurteilung der Nierenfunktion wurden dokumentiert. Abschließend durchlief jeder Patient dieselbe apparative Diagnostik ein zweites Mal, um mögliche Änderungen der kardialen Situation im Verlauf der Krankheit und Therapie zu detektieren.

Abbildung 6 fasst den Ablauf der durchgeführten Verlaufsuntersuchungen zusammen.

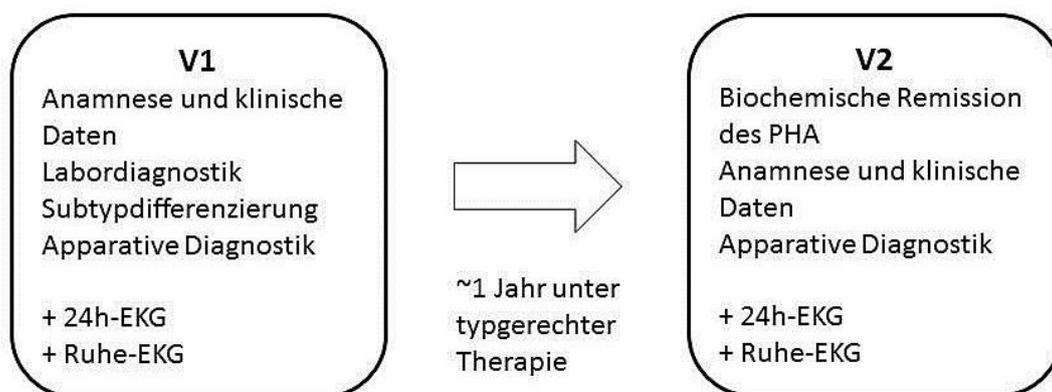


Abbildung 6: Überblick über die beiden Verlaufsuntersuchungen V1 und V2.

2.3. Statistik

Die dem Datensatz des deutschen Conn-Registers entnommenen Daten wurden stichprobenartig auf Richtigkeit mittels der in den jeweiligen Zentren befindlichen archivierten Patientenakten kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert.

Anschließend wurden die Daten mittels deskriptiver Verfahren aufgelistet. Hierbei erfolgte die Angabe der numerischen Variablen als Median und dem 25. sowie dem 75. Perzentil. Da nicht von einer Normalverteilung des Datensatzes ausgegangen werden kann, wurden nicht-parametrische Testverfahren gewählt. So wurde bei unabhängigen Stichproben die statistische Signifikanz von Nominalvariablen mittels des Chi-Quadrat-Tests und von metrischen Variablen anhand des Mann-Whitney-U-Tests berechnet. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für numerische Variablen wurde bei verbundenen Stichproben eingesetzt. Für eine Adjustierung auf mögliche Störvariablen wurde als Test-ANOVA eine lineare Regression durchgeführt.

Ein p-Wert <0.05 galt als statistisch signifikantes Ergebnis, p-Werte ≤ 0.001 als hochsignifikant. Zur Berechnung und Analyse wurde das Statistik-Programm SPSS Version 20 der IBM (IBM SPSS Statistics 23, USA 2015) verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Studienpopulation

Anhand der oben aufgeführten Kriterien konnten insgesamt 121 Patienten eingeschlossen werden, 92 Patienten der LMU München und 29 Patienten der Charité Berlin. Die Subtyppdifferenzierung erfolgte mittels Nebennierenvenenkatheterisierung (NNVK): Damit waren 69 Patienten an einem APA (52 der LMU; 17 der Charité) und 38 an einem IHA (32 der LMU; 6 der Charité) erkrankt. 14 Patienten (8 Patienten der LMU; 6 der Charité) mussten aus der Analyse ausgeschlossen werden, da bei ihnen keine Subtyppdifferenzierung mittels NNVK durchgeführt wurde.

Im Folgenden können nun zwei Gruppen unterschieden werden:

Zum einen die gesamte Kohorte von 107 Patienten, die alle eine vollständige Erstuntersuchung inklusive Langzeit-EKG durchliefen.

Zum anderen eine Untergruppe dieser Kohorte bestehend aus 60 Patienten, die alle zur zweiten Verlaufsuntersuchung erschienen sind und dabei eine Langzeit-EKG-Messung erhielten.

3.2. Gesamtkohorte bei Studienbeginn (V1)

3.2.1 Klinische und laborchemische Daten der Gesamtkohorte

Tabelle 4 zeigt eine Auflistung klinischer, laborchemischer und therapeutischer Parameter der Gesamtkohorte mit Gegenüberstellung der beiden Subtypen APA und IHA. Von 107 Patienten sind 48 weiblich (45%) und 59 männlich (55%). Das mediane Alter bei Erstdiagnose beträgt 49 Jahre (50 bei der APA- und 45 bei der IHA-Gruppe) mit einer durchschnittlichen Dauer des Hypertonus vor Erstdiagnose von 89 Monaten (93 bei der APA- und 88 bei der IHA-Gruppe). 26 (24,5%) der Probanden rauchten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit einer durchschnittlichen Anzahl von 12 Pack Years. Die mediane Anzahl von 3 antihypertensiven Medikamenten (inklusive Mineralokortikoid-

Antagonisten wie Spironolakton) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung PHA verdeutlicht die Schwere und Therapieresistenz des arteriellen Hypertonus, der trotz der in beiden Subtypen ähnlich umfassenden medikamentösen Therapie bei durchschnittlich 160/95 mmHg in ambulanten Messungen lag.

	Gesamtkohorte	APA	IHA	p
Patientenanzahl	107	69 (64,5%)	38 (35,5%)	-
Geschlecht (w/m)	48/59 (45%)/(55%) (n=107)	30/39 (44%)/(56%) (n=69)	18/20 (47%)/(53%) (n=38)	0,699
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	49 (42;58) (n=102 von 107)	50 (43;58) (n=65 von 69)	45 (40;56) (n=37 von 38)	0,353
Dauer des HTN (Monate)	89 (26;176) (n=107)	93 (33;179) (n=68 von 69)	88 (16;145) (n=37 von 38)	0,594
Nikotinabusus und PY	26 (24,5%) (n=106 von 107) PY: 12 (4;22)	15 (22%) (n=68 von 69) PY: 10 (4;23)	11 (28,9%) (n=38) PY: 15 (3;23)	0,429 PY: 0,840
Serum-Aldosteron (ng/l)	214,5 (132,5;371,3) (n=106 von 107)	248,0 (154,8;433,0) (n=68 von 69)	154,0 (102,0;256,8) (n=38)	0,001
Serum-Renin (mU/l)	3,7 (2,3;7,1) (n=105 von 107)	3,5 (2,1;7,8) (n=68 von 69)	3,8 (2,5;6,9) (n=37 von 38)	0,610
ARQ	50,0 (23,6;132,1) (n=105 von 107)	66,8 (24,6;180,1) (n=68 von 69)	46,3 (19,6;72,7) (n=37 von 38)	0,014
Min. Serum-Kalium (mmol/l)	2,9 (2,7;3,2) (n=107)	2,9 (2,6;3,2) (n=68 von 69)	3,2 (3;3,4) (n=35 von 38)	0,000
Hypokaliämie	95 (89,6%) (n=106 von 107)	67 (97,1%) (n=69)	28 (75,7%) (n=37 von 38)	0,001
Serum-Kreatinin (mg/dl)	0,8 (0,7;1,0) (n=106 von 107)	0,8 (0,7;1,0) (n=68 von 69)	0,8 (0,7;0,9) (n=38)	0,118
GFR (ml/min)	87,1 (73,8;97,9) (n=106 von 107)	82,2 (71,5;91,5) (n=68 von 69)	93,0 (82,1;105,2) (n=38)	0,013
Serum-HDL (mg/dl)	53,0 (45,3;67,5) (n=104 von 107)	52,0 (47,0;65,3) (n=66 von 69)	55,5 (43,8;70,0) (n=38)	0,596
Serum-LDL (mg/dl)	124,5 (95,0;148,8) (n=104 von 107)	125,5 (95,8;148,3) (n=66 von 69)	121,5 (91,3;150,5) (n=38)	0,869
Serum-Triglyzeride (mg/dl)	97,0 (68,5;135,0) (n=105 von 107)	96,0 (66,0;127,0) (n=67 von 69)	102,5 (76,3;144,5) (n=38)	0,264
Serum-Cholesterin (mg/dl)	195,0 (172,0;220,5) (n=105 von 107)	196,0 (173,0;218,0) (n=67 von 69)	193,5 (169,0;223,8) (n=38)	0,764
BMI (kg/m²)	27,8 (25;30,9) (n=107)	28,0 (24,9;31,6) (n=69)	27,3 (25,1;30,7) (n=38)	0,696
SBD (mmHg)	160 (144;173) (n=106 von 107)	160 (146;174) (n=68 von 69)	154 (136;170) (n=38)	0,135
DBD (mmHg)	95 (87;102) (n=106 von 107)	95 (88;101) (n=68 von 69)	95 (85;105) (n=38)	0,582

Anzahl antihypertensiver Medikamente	3 (2;4) (n=106 von 107)	3 (2;4) (n=68 von 69)	2,5 (2;4) (n=38)	0,305
MCA	43 (40,6%) (n=106 von 107)	7 (10,3%) (n=68 von 69)	36 (94,7%) (n=38)	0,000
ADX	67 (63,2%) (n=106 von 107)	64 (94,1%) (n=68 von 69)	3 (7,9%) (n=38)	0,000

Tabelle 4: Klinische und laborchemische Basisparameter der Gesamtkohorte.

w/m = weiblich/männlich; HTN=Hypertonus; PY = Pack Years; Min. Serum-Kalium = minimalstes dokumentiertes Kalium; GFR = glomeruläre Filtrationsrate; Serum-HDL = Serum-High-Density-Lipoproteine; Serum-LDL = Serum-Low-Density-Lipoproteine; BMI = Body Mass Index; SBD = systolischer Blutdruck; DBD = diastolischer Blutdruck; Antihypertensive Medikamente inklusive MCA; MCA = Mineralokortikoidantagonist; ADX = Adrenalektomie. Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert.

Ferner zeigten sich signifikante Unterschiede ($p=0,002$) der Nebennieren in der Bildgebung, was die zu erwartende Morphologie bei beiden Subtypen unterstreicht (Tabelle 5).

Befund	Gesamtkohorte (n= 105 von 107)	APA (n=68 von 69)	IHA (n=37 von 38)	P=0,002
o.p.B.	22 (21,0%)	7 (10,3%)	15 (40,6%)	
Adenom≤15mm	44 (41,9%)	33 (48,5%)	11 (29,7%)	
Adenom >15mm	20 (19,0%)	16 (23,5%)	4 (10,8%)	
Verplumpung BL	19 (18,1%)	12 (17,7%)	7 (18,9%)	

Tabelle 5: Bildgebung der Nebennieren (CT/MRT).

o.p.B. = ohne pathologischen Befund; Verplumpung BL = bilaterale Verplumpung

Durch die Gegenüberstellung der beiden Subtypen in Tabelle 4 wird die unterschiedliche Ausprägung der Erkrankung deutlich: Die Aldosteronwerte unterschieden sich hochsignifikant ($p=0,001$): Das Serum-Aldosteron beim APA betrug 248,0 ng/l, beim IHA hingegen 154,0 ng/l. Durch ähnliche Renin-Werte ergab sich damit ein ebenfalls signifikanter Unterschied im ARQ. Weiter hochsignifikant waren die Differenzen im Serum-Kalium: Der niedrigste dokumentierte Kaliumwert beim APA lag bei 2,9 mmol/l, beim IHA bei 3,2 mmol/l. So wird die Hypokaliämie-Neigung beim PHA in beiden Subtypen deutlich (97,1% der APA-Patienten und 75,7% der IHA-Patienten). Bis auf eine vergleichsweise signifikant erniedrigte GFR der APA-Patienten (82,2 zu 93,0 ml/min in der IHA-Gruppe) waren die Unterschiede in Serum-Kreatinin, Lipidprofil und BMI gering.

Auch die ambulant gemessenen Blutdruck-Werte stimmten beinahe überein: Mediane Werte von 160/95 mmHg in der APA-Gruppe zu 154/95 mmHg in der IHA-Gruppe. Tabelle 6 zeigt dennoch Abweichungen in der Verteilung auf die einzelnen Hypertonie-Stadien nach ESH: Die Anzahl der prähypertensiven Patienten innerhalb der bilateralen Erkrankungsform war höher als beim Adenom, dafür litten mehr APA-Patienten an moderater bis schwerer Hypertonie.

Eine graphische Übersicht über die wichtigsten Basisparameter verglichen in den beiden Subtypgruppen gibt Abbildung 7. Hier werden die deutlich höheren Aldosteron, ARQ und Blutdruckwerte sowie die Neigung zu Hypokaliämien in der APA-Gruppe sichtbar.

Stadium	Gesamtkohorte (n=106 von 107)	APA (n=68 von 69)	IHA (n=38)
°0	12 (11,3 %)	5 (7,4 %)	7 (18,4 %)
°I	34 (32,1%)	21 (30,9%)	13 (34,2%)
°II	31 (29,2%)	23 (33,8%)	8 (21,1%)
°III	29 (27,4%)	19 (27,9%)	10 (26,3%)

Tabelle 6: Verteilung auf die Stadien des Hypertonus nach ESH.

Blutdruck gemessen unter laufender Medikation.

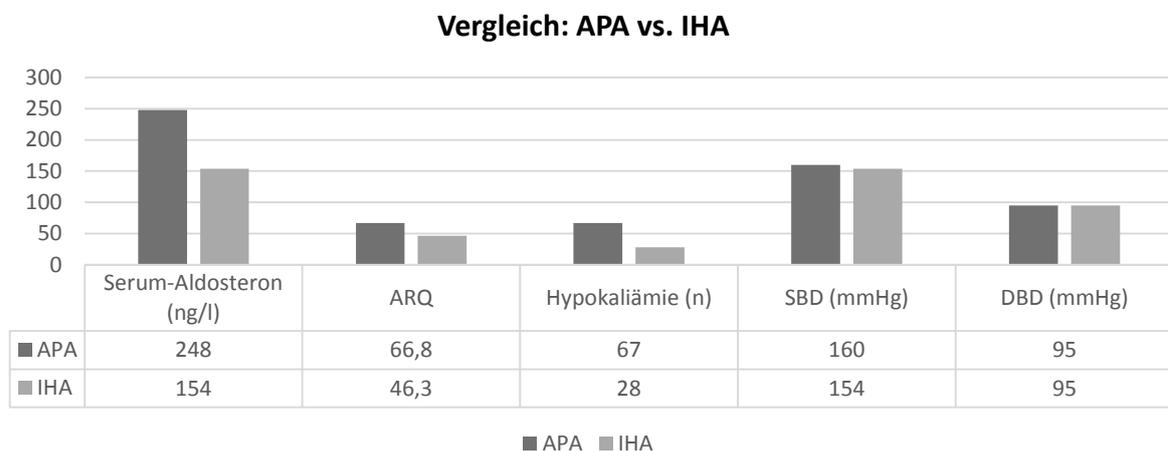


Abbildung 7: Basisparameter APA vs. IHA

SBD = ambulant gemessener systolischer Blutdruck, DBD = ambulant gemessener diastolischer Blutdruck; statistisch signifikante Unterschiede wurden bei Serum-Aldosteron, ARQ und Hypokaliämie ausgewertet.

3.2.2 Klinische Vorgeschichte der Gesamtkohorte

Tabelle 7 listet die anamnestisch erhobenen Angaben zu Vorerkrankungen bei Diagnosestellung des PHA auf. Die hohe Anzahl der teilweise gleichzeitig auftretenden Komorbiditäten bestätigt vorangegangene Vermutungen in Bezug auf die Auswirkungen des Aldosteronexzesses auf das Herz-Kreislauf-System: Im Verlauf kam es bei 1,9% der Patienten zu Thrombembolien, bei 4,7% zu einer transitorischen ischämischen Attacke oder einem Apoplex und bei 1,9% zu einem Myokardinfarkt. Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit trat bei Erstdiagnose des PHA bei keinem Patienten auf. Außerdem litten 5,6% an einer koronaren Herzkrankheit und 0,9% an einer Aortendissektion.

Auch metabolische Störungen traten gehäuft auf. So wurde bisher bei 15% der Gesamtkohorte ein Diabetes mellitus Typ I oder II diagnostiziert und 23,6% zeigten ein pathologisches Lipidprofil im Serum. Bei den bisher genannten Erkrankungen sind kaum Unterschiede zwischen den beiden Subtypen auszumachen.

Erhöhte Nierenretentionsparameter als Hinweis auf eine Niereninsuffizienz konnten bei 54,7% der Gesamtkohorte festgestellt werden, wobei das Vorkommen bei APA-Patienten mit 64,7% im Vergleich zur IHA-Gruppe mit 36,8% signifikant erhöht war ($p=0,006$). In beiden Gruppen lagen aber ähnlich gering-gradige Nierenfunktionseinschränkungen vor: 84,5% der Gesamtkohorte (86,4% der APA- und 78,6% der IHA-Gruppe) hatten nur milde Funktionseinschränkungen, d.h. eine $GFR > 60 \text{ ml/min}$, was Stadium I-II der Niereninsuffizienz entspricht. Alle übrigen Patienten lagen mit einer $GFR > 30 \text{ ml/min}$ in Stadium III und hatten eine moderat gestörte Nierenfunktion.

Im Rahmen des länger andauernden arteriellen Hypertonus kam es bei 34,6% der Patienten in der Vorgeschichte zu einmaligen bis rezidivierenden hypertensiven Entgleisungen.

	Gesamtkohorte	APA	IHA	P
DM	16 (15%) (n=107)	11 (15,9%) (n=69)	5 (13,2%) (n=38)	0,699
Thrombembolie	2 (1,9%) (n=107)	0 (0%) (n=69)	2 (5,3%) (n=38)	0,054
Vorhofflimmern	8 (7,5%) (n=von 107)	8 (11,8%) (n=68 von 69)	0 (0%) (n=38)	0,028
KHK	6 (5,6%) (n=107)	3 (4,3%) (n=69)	3 (7,9%) (n=38)	0,445
Aortendissektion	1 (0,9%) (n=107)	1 (1,4%) (n=69)	0 (0%) (n=38)	0,456
TIA/Apoplex	5 (4,7%) (n=107)	3 (4,3%) (n=69)	2 (5,3%) (n=38)	0,830
pAVK	0 (0%) (n=107)	0 (0%) (n=69)	0 (0%) (n=38)	-

Myokardinfarkt	2 (1,9%) (n=107)	1 (1,4%) (n=69)	1 (2,6%) (n=38)	0,666
Hypertensive Krise	37 (34,6%) (n=107)	26 (37,7%) (n=69)	11 (28,9%) (n=38)	0,363
Hyperlipidämie	25 (23,6%) (n=106 von 107)	15 (22,1%) (n=68 von 69)	10 (26,3%) (n=38)	0,621
Niereninsuffizienz	58 (54,7%) (n=106 von 107)	44 (64,7%) (n=68 von 69)	14 (36,8%) (n=38)	0,006

Tabelle 7: Klinische Vorgeschichte bei V1.

DM = Diabetes mellitus Typ I & II; KHK = Koronare Herzkrankheit; TIA = transitorische ischämische Attacke; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit. Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert.

In der im Patientengespräch erhobenen Krankengeschichte wurde lediglich Vorhofflimmern als kardiale Arrhythmie dokumentiert. 8 Patienten (7,5%) gaben bereits bei Diagnosestellung das Auftreten von Vorhofflimmern in der Vergangenheit an. Alle 8 Patienten entstammen der APA-Subtyp-Gruppe, woraus sich ein signifikanter Unterschied zur IHA-Gruppe ergibt ($p=0,028$). Tabelle 8 gibt Aufschluss über die unterschiedlichen Typen des Vorhofflimmerns bei V1, auch hier beruhen die Daten auf rein anamnestischen Angaben.

VF-Typ	Gesamtkohorte (n=7 von 8)	APA (n=7 von 8)	IHA (n=0)
Paroxysmal	5 (71,4%)	5 (71,4%)	0
Persistent	1 (14,3%)	1 (14,3%)	0
Permanent	1 (14,3%)	1 (14,3%)	0

Tabelle 8: Verteilung auf die Vorhofflimmern-Typen bei V1.

VF-Typ = Vorhofflimmern-Typus

3.2.3 Apparative Diagnostik der Gesamtkohorte

Bei Diagnosestellung ergaben sich bei der 24-Stunden-Blutdruckmessung durchschnittliche Werte von 144/91 mmHg (APA: 144/92 mmHg und IHA: 140/88 mmHg). Die medianen Werte der Messung in der IHA-Gruppe waren tendenziell etwas niedriger, jedoch ohne dass sich eine statistische Signifikanz ableiten ließe. Nur bei 23,5% der Gesamtkohorte kam es noch zur Nachtabsenkung.

Ebenso wurden in der Ultraschall-Kardiographie der Erstuntersuchung die ausgeprägteren pathologischen Befunde deutlich: Während es in der medianen Ejection fraction (61% in der Gesamtkohorte) kaum Abweichungen gab, befanden sich doch 13 von insgesamt 15 Patienten (15,5%) mit pathologischer Ejection fraction in der APA-Gruppe (20,0% der APA- und 6,3% der IHA-Patienten). Weiterhin hatten die an einem Adenom erkrankten Patienten eine signifikant erhöhte linksventrikuläre Masse von 242g (zum Vergleich: Gesamtkohorte 228g und IHA-Gruppe: 205g) und damit lag bei 56,9% eine linksventrikuläre Hypertrophie vor. Dem gegenüber hatten nur 38,2% der IHA-Gruppe und 50,5% der Gesamtkohorte einen derartigen Befund.

Tabelle 9 listet alle Ergebnisse der 24h-Blutdruckmessung und die der transthorakalen Echokardiographie auf.

	Gesamtkohorte	APA	IHA	p
24h-RR SBD (mmHg)	144 (134;155) (n=98 von 107)	144 (137;158) (n=62 von 69)	140 (132;151) (n=36 von 38)	0,075
24h-RR DBD (mmHg)	91 (84;98) (n=98 von 107)	92 (86;99) (n=62 von 69)	88 (82;97) (n=36 von 38)	0,120
24h-RR Tag SBD (mmHg)	145 (135;158) (n=101 von 107)	148 (138;160) (n=65 von 69)	141 (134;155) (n=36 von 38)	0,178
24h-RR Tag DBD (mmHg)	92 (85;100) (n=101 von 107)	92 (86;101) (n=65 von 69)	91 (84;98) (n=36 von 38)	0,454
24h-RR Nacht SBD (mmHg)	142 (127;151) (n=99 von 107)	143 (129;155) (n=64 von 69)	132 (125;149) (n=35 von 38)	0,073
24h-RR Nacht DBD (mmHg)	90 (78;96) (n=99 von 107)	91 (79;97) (n=64 von 69)	84 (75;95) (n=35 von 38)	0,072
Dipper	23 (23,5%) (n=98 von 107)	14 (21,9%) (n=64 von 69)	9 (26,5%) (n=34 von 38)	0,609
EF (%)	61 (60;67) (n=75 von 32)	60 (60;67) (n=54 von 69)	62 (60;69) (n=21 von 38)	0,318
EF < 60%	15 (15,5%) (n=97 von 107)	13 (20,0%) (n=65 von 69)	2 (6,3%) (n=32 von 38)	0,078
LVM (g)	228 (181;288) (n=79 von 107)	242 (207,5;306,5) (n=53 von 69)	205 (174,5;273,5) (n=26 von 38)	0,037
LVH	50 (50,5%) (n=99 von 107)	37 (56,9%) (n=65 von 69)	13 (38,2%) (n=34 von 38)	0,077

Tabelle 9: 24h-Blutdruckmessung und UKG bei V1.

24h-RR = 24-Stunden-Blutdruckmessung; SBD = systolischer Blutdruck; DBD = diastolischer Blutdruck; Dipper = Nachtabsenkung; EF = ejection fraction; LVM = linksventrikuläre Masse; LVH = linksventrikuläre Hypertrophie. Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert.

3.2.4 Elektrokardiographie der Gesamtkohorte

Nach deskriptiver Analyse der klinischen und paraklinischen Basisparameter, laborchemischer und apparativer Untersuchungen und der medizinischen Vorgeschichte der Gesamtkohorte mit Gegenüberstellung der beiden Subtypen werden im Folgenden die elektrokardiographischen Aufzeichnungen über 24h und in Ruhe dieser Patientengruppen ausgewertet.

3.2.4.1 24h-EKG

Tabelle 10 gibt eine Übersicht über die Befundung der Langzeit-EKG-Messung der Gesamtkohorte und der beiden Subtypen.

	Gesamtkohorte	APA	IHA	P
HF (/min)	77 (69;83) (n=107)	78 (69;84) (n=69)	84 (66;82) (n=38)	0,381
HF-Tendenz	(n=107)	(n=69)	(n=38)	0,819
Bradykard	7 (6,5%)	4 (5,8%)	3 (7,9%)	
NF	77 (72%)	51 (73,9%)	26 (68,4%)	
Tachykard	23 (21,5%)	14 (20,3%)	9 (23,7%)	
Rhythmus	(n=107)	(n=69)	(n=38)	0,453
SR	106 (99,1%)	68 (98,5%)	38 (100%)	
VF	1 (0,9%)	1 (1,5%)	0 (0%)	
iVF	13 (12,1%) (n=107)	10 (14,5%) (n=69)	3 (7,9%) (n=38)	0,317
Sinus-AR	16 (15,0%) (n=107)	10 (14,5%) (n=69)	6 (15,8%) (n=38)	0,857
Pausen >1500ms	33 (30,8%) (n=107)	21 (30,4%) (n=69)	12 (31,6%) (n=38)	0,902
Anzahl der Pausen	14 (2;43) (n=33)	12 (5;28) (n=21)	16 (1;227) (n=12)	0,811
SVT	33 (30,8%) (n=107)	23 (33,3%) (n=69)	10 (26,3%) (n=38)	0,452
Anzahl der SVT	1 (1;3) (n=von 33)	2 (1;5) (n=23 von 23)	1 (1;2) (n=10 von 10)	0,089
HA/Längste SVT	5 (4;8) (n=30 von 33)	4 (3;9) (n=21 von 23)	5 (4;9) (n=9 von 10)	0,824
SVES	100 (93,5%) (n=107)	64 (92,8%) (n=69)	36 (94,7%) (n=38)	0,691

Max. SVES/h	6 (2;25) (n=93 von 100)	7 (2;35) (n=58 von 64)	3 (1;11) (n=35 von 36)	0,151
VES	84 (79,2%) (n=106 von 107)	55 (79,7%) (n=69)	29 (78,4%) (n=37 von 38)	0,872
Max. VES/h	5 (1;22) (n=81 von 84)	5 (1;27) (n=52 von 55)	3 (1;17) (n=29 von 29)	0,662
Couplets	23 (21,5%) (n=107)	16 (23,2%) (n=69)	7 (18,4%) (n=38)	0,566
na-VT	11 (10,3%) (n=107)	9 (13,0%) (n=69)	2 (5,3%) (n=38)	0,205
Anzahl der na-VT	1 (1;1) (n=11 von 11)	1 (1;1,5) (n=9 von 9)	1 (1;1) (n=2 von 2)	0,727
Block	2 (1,9%) (n=107)	1 (1,4%) (n=69)	1 (2,6%) (n=38)	0,666
Block Typ	SB=1 (0,9%) AV-Block=1 (0,9%) (n=107)	SB=0 (0%) AV-Block=1 (1,4%) (n=69)	SB=1 (2,6%) AV-Block=0 (0%) (n=38)	0,306

Tabelle 10: 24h-EKG bei V1

HF = gemittelte Herzfrequenz über 24h [*/min*]; HF-Tendenz = überwiegende Herzfrequenz; NF = normofrequent; Bradykard = HF<60/min; Tachykard = HF≥85/min, SR = überwiegend Sinusrhythmus; VF = anhaltendes Vorhofflimmern; iVF = intermittierendes Vorhofflimmern; Sinus-AR = Sinusarrhythmien; SVT = supraventrikuläre Tachykardien; HA/Längste SVT = Herzaktionen während der längsten SVT; SVES = supraventrikuläre Extrasystolen; Max. SVES/h = maximale Anzahl von SVES pro Stunde; VES = ventrikuläre Extrasystolen; Max. VES/h = maximale Anzahl von VES pro Stunde; na-VT = nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien (<30sec); SB = Schenkelblock; AV-Block = atrioventrikulärer Block. Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert.

Mit einer durchschnittlichen Herzfrequenz von 77/min waren der Großteil der Patienten (72%) normofrequent, bei Abweichung von der normalen Frequenz war eine Tendenz eher Richtung Tachykardie erkenntlich, ohne dass eine statistische Signifikanz nachweisbar war.

Dominierend war bei 99,1% der Patienten der Sinusrhythmus, lediglich ein Patient aus der APA-Gruppe (0,9%) zeigte bei der 24h-Messung anhaltendes Vorhofflimmern, bei 12,1% der Probanden kam es intermittierend zu Vorhofflimmern. Weiterhin trat bei 15,0% der Patienten eine Sinusarrhythmie auf. Weder in Bezug auf den Rhythmus oder die Sinusarrhythmien ergaben sich in der 24h-EKG-Messung statistisch nachweisbare Unterschiede zwischen den beiden Subtypen.

In 30,8% der Messungen kam es zum Aussetzen der Herztätigkeit über eine Zeit von > 1500ms, durchschnittlich 14 Mal pro Patient. Tabelle 11 enthält eine Übersicht über die häufigsten Gründe für diese Pausen, in den meisten Fällen handelte es sich um Sinusarrhythmien oder postextrasystolische Pausen.

Ferner folgt eine Analyse von vereinzelt Rhythmusstörungen: 30,8% der Gesamtkohorte zeigten supraventrikuläre Tachykardien, jedoch durchschnittlich nur eine pro Messung mit medianen 5

Herzaktionen pro tachykarder Episode. Bei 93,5% traten supraventrikuläre Extrasystolen auf (durchschnittlich maximal 6 pro Stunde) und bei 79,2% ventrikuläre Extrasystolen (durchschnittlich maximal 5 pro Stunde), davon kam es bei 21,5% zu Couplets. Durchschnittlich eine nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie kam in 10,3% der Fälle vor, ventrikuläre Tachykardien mit einer Dauer von über 30 Sekunden traten nie auf. Bei diesen genannten Arrhythmien gab es ebenfalls keine signifikanten Differenzen zwischen beiden Subtyp-Gruppen.

Ursache der Pausen >1500ms	Gesamtkohorte (n=21 von 33)	APA (n=12 von 21)	IHA (n=9 von 12)
Sinusarrhythmie	5 (23,8%)	3 (25,0%)	2 (22,2%)
PESP	10 (47,6%)	5 (41,7%)	5 (55,6%)
Blockierte SVES	2 (9,5%)	1 (8,3%)	1 (11,1%)
AV-Block °II	1 (4,8%)	1 (8,3%)	0 (0%)
Sinusbradykardie	1 (4,8%)	0 (0%)	1 (11,1%)
Sinusalrest	1 (4,8%)	1 (8,3%)	0 (0%)
Vorhofbradykardie	1 (4,8%)	1 (8,3%)	0 (0%)

Tabelle 11: Ursachen der Pausen >1500ms im 24h-EKG bei V1.

PESP = postextrasystolische Pause; SVES = supraventrikuläre Extrasystole

3.2.4.2 Ruhe-EKG

Bei 98 von 107 Patienten wurde im Anschluss bei Diagnosestellung auch noch ein Ruhe-EKG durchgeführt. Die durchschnittliche Herzfrequenz lag hierbei bei 70 Schlägen pro Minute ohne Abweichungen in den beiden Subtypen. 93 Patienten (94,9%) der Gesamtkohorte zeigten einen Sinusrhythmus, bei einem Patienten aus der IHA-Gruppe wurde der Rhythmus durch einen implantierten Schrittmacher vorgegeben und bei 4 Patienten (4,1%), welche alle der APA-Gruppe entstammten ($p = 0,130$), lag zum Zeitpunkt der Messung Vorhofflimmern vor.

Die überwiegenden Lagetypen der elektrischen Herzachse waren Linkstyp (42,3%) und Steiltyp (32,0%). Ein positiver Sokolow-Lyon-Index bei 26,0% der Patienten gab Hinweis auf eine vorliegende Linksherzhypertrophie, auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen. Anhalt für Erregungsleitungsstörungen gaben ein pathologischer R/S-Umschlag bei 33,3%, eine S-Persistenz bis zur Brustwandableitung V6 bei 31,3% und eine gestörte R-Progression bei 22,9% der Gesamtkohorte. Bilder einer blockierten Erregungsleitung zeigten 19,2%

der Patienten: 42,1% hatten einen AV-Block, 36,8% einen Linksschenkelblock, 15,8% einen Rechtsschenkelblock und 5,3% einen undefinierten Schenkelblock.

Intervall-Zeiten der einzelnen Herzaktionen und eine Gegenüberstellung der beiden Subtypen können Tabelle 12 entnommen werden.

	Gesamtkohorte n=98 von 107 (91,6%)	APA n=62 von 69 (89,9%)	IHA n=36 von 38 (94,7%)	P
HF (/min)	70 (64;84) (n=98)	69 (64;84) (n=62)	71 (64;80) (n=36)	1,000
Rhythmus				0,130
SR	93 (94,9%)	58 (93,5%)	35 (97,2%)	
VF	4 (4,1%)	4 (6,5%)	0 (0%)	
SM	1 (1,0%) (n= 98)	0 (0%) (n= 62)	1 (2,8%) (n=36)	0,120
Lagetyp				0,947
IT	31 (32,0%)	21 (33,9%)	10 (28,6%)	
ST	15 (15,5%)	9 (14,5%)	6 (17,1%)	
LT	41 (42,3%)	26 (41,9%)	15 (42,9%)	
ÜLT	10 (10,3%) (n=97 von 98)	6 (9,7%) (n=62)	4 (11,4%) (n=35 von 36)	
SLI > 3,5mV	25 (26,0%) (n=96 von 98)	17 (27,9%) (n=61 von 62)	8 (22,9%) (n=35 von 36)	0,590
P-Welle (ms)	116 (105;123) (n=85 von 98)	116 (104;126) (n=53 von 62)	114 (107;122) (n=32 von 36)	0,427
QRS-Komplex (ms)	100 (90;110) (n=94 von 98)	100 (91;110) (n=61 von 62)	100 (87;104) (n=33 von 36)	0,312
PQ-Intervall (ms)	162 (143;176) (n=88 von 98)	168 (147;180) (n=56 von 62)	154 (142;166) (n=32 von 36)	0,079
QT-Intervall (ms)	404 (384;430) (n=75 von 98)	412 (390;430) (n=47 von 62)	399 (370;416) (n=28 von 36)	0,132
QTc-Intervall (ms)	439 (420;458) (n=92 von 98)	451 (424;461) (n=59 von 62)	430 (416;456) (n=33 von 36)	0,046
Pathol. R/S-Umschlag	32 (33,3%) (n=96 von 98)	20 (32,3%) (n=62)	12 (35,3%) (n=34 von 36)	0,763
S-Persistenz bis V6	30 (31,3%) (n=96 von 98)	17 (27,4%) (n=62)	13 (38,2%) (n=34 von 36)	0,274
Pathol. R-Progression	22 (22,9%) (n=96 von 98)	18 (29,0%) (n=62)	4 (11,8%) (n=34 von 36)	0,054
Block	19 (19,4%) (n=98)	12 (19,4%) (n=62)	7 (19,4%) (n=36)	0,991
Block Typ				0,508
AV-Block	8 (42,1%)	6 (50,0%)	2 (28,6%)	
LSB	7 (36,8%)	4 (33,3%)	3 (42,9%)	

RSB	3 (15,8%)	2 (16,7%)	1 (14,3%)	
SB	1 (5,3%) (n=19 von 19)	0 (0%) (n=12 von 12)	1 (14,3%) (n=7 von 7)	

Tabelle 12: Ruhe-EKG bei V1.

HF = gemittelte Herzfrequenz über 24h [*/min*]; SR = Sinusrhythmus; VF = Vorhofflimmern; SM = Schrittmacher; IT = Indifferenztyp; ST = Steiltyp; LT = Linkstyp; ÜLT = überdrehter Linkstyp; SLI = Sokolow-Lyon-Index; Pathol. R/S-Umschlag = R/S-Umschlag nicht in Ableitung V3-4; Pathol. R-Progression = R-Progression Richtung V6 verschoben; AV-Block = atrioventrikulärer Block; LSB = Linksschenkelblock; RSB = Rechtsschenkelblock; SB = Schenkelblock. Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert.

3.3. Gegenüberstellung der Ergebnisse von V1 und V2

3.3.1 Klinik, Labor- und apparative Untersuchungen

60 Patienten erschienen nach einem durchschnittlichen Intervall von 1,05 Jahren nach der Diagnosestellung des PHA zu einer Nachuntersuchung. Beim Vergleich der Klinik und der Laborwerte der Erstuntersuchung (V1) mit dem Follow-Up (V2) wurde zunächst die biochemische Remission des PHA und die Normalisierung des Kaliums auf durchschnittlich 4,1 mmol/l und der Blutdruckwerte auf prähypertensive Werte (mediane Werte von 138/87 mmHg bei V2) ersichtlich; der Quotient aus Aldosteron und Renin lag bei der Nachuntersuchung durch Annäherung beider Komponenten im physiologischen Bereich von 6,3. Innerhalb dieser klinischen und laborchemischen Remission, sichtbar in Tabelle 13, wurde bis V2 auch die antihypertensive Medikation um durchschnittlich ein Medikament reduziert. Die größtenteils signifikanten Änderungen in der Verteilung auf die einzelnen Hypertonie-Stadien sind in Tabelle 14 beschrieben.

	V1	V2	p-Wert
Subtyp APA/IHA	36 (52,2%)/24 (63,2%) (n=60)		0,273
Geschlecht (w/m)	25/35 (41,7%/58,3%)		
Intervall zwischen V1/V2 (Jahre)	1,05 (0,96;1,28) (n=60)		
Serum-Aldosteron (ng/l)	206 (144;371) (n=59 von 60)	114 (58;205) (n=59 von 60)	0,003

Serum-Renin (mU/l)	3,7 (2,1;11,9) (n=58 von 60)	16,2 (7,0;20,4) (n=59 von 60)	0,000
ARQ	47,9 (17,9;142,5) (n=58 von 60)	6,3 (2,6;18,8) (n=59 von 60)	0,000
Min. Serum-K (mmol/l)	2,9 (2,7;3,2) (n=56 von 60)	4,1 (3,8;4,4) (n=60)	0,000
Hypokaliämie	52 (88,1%) (n=59 von 60)	3 (5,0%) (n=60)	0,000
Serum-Kreatinin (mg/dl)	0,8 (0,7;1,0) (n= 60)	0,9 (0,7;1,1) (n=60)	0,000
GFR (ml/min)	87,6 (75,2;99,6) (n= 60)	78,3 (65,9;95,0) (n=60)	0,000
BMI (kg/m²)	28,3 (25,8;31,8) (n= 60)	28,0 (25,4;30,6) (n=55 von 60)	0,360
Serum-HDL (mg/dl)	50,0 (45,0;60,0) (n= 59 von 60)	47,0 (40,3;60,8) (n=52 von 60)	0,000
Serum-LDL (mg/dl)	133,0 (104,0;151,0) (n= 59 von 60)	126,0 (105,0;144,5) (n=52 von 60)	0,859
Serum-Triglyzeride (mg/dl)	99,0 (74;142,0) (n= 59 von 60)	127,0 (90,0;199,0) (n=51 von 60)	0,000
Serum-Cholesterin (mg/dl)	200,0 (173,0;226,0) (n= 59 von 60)	199,5 (173,5;220,5) (n=52 von 60)	0,449
SBD (mmHg)	158 (143;177) (n= 59 von 60)	138 (124;150) (n=60)	0,000
DBD (mmHg)	96 (85;106) (n= 59 von 60)	87 (81;93) (n=60)	0,000
Anzahl antihypertensiver Medikamente	3 (2;4) (n= 60)	2 (1;3) (n=60)	0,000

Tabelle 13: V1 vs. V2: Klinische und laborchemische Basisparameter.

w/m = weiblich/männlich; Min. Serum-Kalium = minimalstes dokumentiertes Kalium; GFR = glomeruläre Filtrationsrate; Serum-HDL = Serum-High-Density-Lipoproteine; Serum-LDL = Serum-Low-Density-Lipoproteine; BMI = Body Mass Index; SBD = systolischer Blutdruck; DBD = diastolischer Blutdruck; Antihypertensive Medikamente inklusive MCA; Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert.

Stadium	V1 (n=59 von 60)	V2 (n=60)	P
°0	9 (15,3%)	26 (43,3 %)	0,001
°I	15 (25,4%)	22 (36,7%)	0,248
°II	17 (28,8%)	7 (11,7%)	0,021
°III	18 (30,5%)	5 (8,3%)	0,004

Tabelle 14: V1 vs. V2: Verteilung auf die Stadien des Hypertonus nach ESH.

Jener Rückgang des Erkrankungsbildes manifestierte sich auch in der apparativen Diagnostik bei der Nachuntersuchung: In Tabelle 15 sind die nun normotensiven Werte der 24h-Blutdruckmessung und

die Regression der pathologischen Befunde im UKG wie die linksventrikuläre Hypertrophie mitunter statistisch hochsignifikant zu verzeichnen.

(n=60)	V1	V2	p-Wert
24h-RR SBD (mmHg)	144 (138;155) (n=54 von 60)	134 (124;146) (n=49 von 60)	0,006
24h-RR DBD (mmHg)	91 (84;99) (n=54 von 60)	84 (74;91) (n=49 von 60)	0,001
24h-RR Tag SBD (mmHg)	148 (138;162) (n=57 von 60)	138 (127;148) (n=52 von 60)	0,002
24h-RR Tag DBD (mmHg)	94 (85;102) (n=54 von 60)	88 (78;94) (n=52 von 60)	0,002
24h-RR Nacht SBD (mmHg)	143 (125;151) (n=54 von 60)	122 (113;136) (n=51 von 60)	0,000
24h-RR Nacht DBD (mmHg)	87 (78;96) (n=55 von 60)	76 (67;82) (n=51 von 60)	0,000
Dipper	16 (29,6%) (n=54 von 60)	20 (42,6%) (n=47 von 60)	0,002
EF (%)	61 (60;68) (n=40 von 60)	62 (60;69) (n=27 von 60)	0,674
EF < 60%	6 (11,8%) (n=51 von 60)	2 (4,7%) (n=43 von 60)	1,000
LVM (g)	242 (201;311) (n=42 von 60)	149,5 (220,0;268,5) (n=37 von 60)	0,004
LVH	29 (53,7%) (n=54 von 60)	20 (39,2%) (n=51 von 60)	0,000

Tabelle 15: V1 vs. V2: 24h-Blutdruckmessung und UKG.

24h-RR = 24-Stunden-Blutdruckmessung; SBD = systolischer Blutdruck; DBD = diastolischer Blutdruck; Dipper = Nachtabsenkung; EF = ejection fraction; LVM = linksventrikuläre Masse; LVH = linksventrikuläre Hypertrophie. Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert.

3.3.2 Komplikationen

Trotz der signifikanten Remission der Erkrankung in Labor- und Blutdruckwerten stieg die Zahl der Komorbiditäten. Tabelle 16 macht dies deutlich. Es kam bei V2 zum signifikanten Anstieg von Komplikationen wie Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Niereninsuffizienz (siehe auch Laborwerte

in Tabelle 13). Lediglich ein Rückgang des Vorhofflimmerns von 11,7% der bei V1 bereits an dieser Rhythmusstörung erkrankten Patienten auf 1,7% beim Follow-Up ist mit statistischer Signifikanz zu verzeichnen. Der Zusammenhang mit der hundertprozentigen medikamentösen Behandlung mit Betablockern (85,7%) oder Verapamil (42,9%) ist fraglich; nur ein Patient wurde elektrisch kardiovertiert. Dennoch wurde bei 11,7% der Patienten initial bei V2 Vorhofflimmern als Neuerkrankung anamnestisch oder in einer der EKG-Messungen dokumentiert.

Weitere kardiovaskuläre Ereignisse wie neudiagnostizierte KHK, Aortendissektion oder andere ischämische Komplikationen (Schlaganfall, Myokardinfarkt, pAVK) traten innerhalb der Follow-Up-Periode nicht auf.

(n=60)	V1	V2	p-Wert
Pat. mit Komplikationen seit V1	9 (15,0%) (n=60)		-
DM	9 (15,0%) (n=60)	15 (25,0%) (n=60)	0,031
Thrombembolie	1 (1,7%) (n=60)	2 (3,3%) (n=60)	1,000
VF seit V1	7 (11,7%) (n=60)	1 (1,7%) (n=60)	0,031
VF-Therapie V1	N=0 (0%) EKV=1 (14,3%) MKV=7 (100%) (n=7 von 60)	-	-
VF-Therapie – Medikamente V1	Betablocker=6 (85,7%) Verapamil=3 (42,9%) (n=7)	-	-
VF-ED bei V2	-	7 (11,7%) (n=60)	-
KHK	5 (8,3%) (n=60)	5 (8,3%) (n=60)	1,000
Aortendissektion	1 (1,7%) (n=60)	1 (1,7%) (n=60)	1,000
TIA/Apoplex	2 (3,3%) (n=60)	2 (3,3%) (n=60)	1,000
pAVK	0 (0%) (n=60)	1 (1,7%) (n=60)	1,000
Myokardinfarkt	2 (3,3%) (n=60)	2 (3,3%) (n=60)	1,000
Hyperlipidämie	16 (26,7%) (n=60)	24 (40,7%) (n=59 von 60)	0,000

Niereninsuffizienz	32 (53,3%) (n=60)	41 (68,3%) (n=60)	0,035
Niereninsuffizienz – Stadium	°II=27 (84,4%) °III=5 (15,6%) (n=32 von 60)	°II=28 (68,3%) °III=11 (26,8%) °IV=2 (4,9%) (n=41)	0,000

Tabelle 16: V1 vs. V2: Komorbiditäten.

Pat.= Patienten; DM = Diabetes mellitus Typ I & II; VF-ED = Vorhofflimmern-Erstdiagnose; KHK = Koronare Herzkrankheit; TIA = transitorische ischämische Attacke; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; EKV = elektrische Kardioversion; MKV = medikamentöse Kardioversion. Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert.

3.3.3 Elektrokardiographie

Tabelle 17 und Tabelle 18 geben eine Übersicht über die Auswertung der EKG-Aufzeichnungen der beiden Verlaufsuntersuchungen. Im Langzeit-EKG sind bis auf einen Rückgang supraventrikulärer Arrhythmien wie Extrasystolen und Tachykardien keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen. Eine signifikante Verlangsamung der Herzfrequenz mit gleichzeitiger Verkürzung der P-Welle und des QTc-Intervalls ergab sich in der Ruhe-Echokardiographie. Der nun deutlich geringere Anteil positiver Sokolov-Lyon-Indices (V1: 28,0% vs. V2: 10,0%) stimmt mit den Ergebnissen des Herzultraschalls in Bezug auf die Remission der linksventrikulären Hypertrophie überein.

(n=45)	V1	V2	P
HF (/min)	74 (68;81) (n=45)	77 (69;84) (n=44 von 45)	0,317
HF-Tendenz			-
Bradykard	1 (2,2%)	3 (6,8%)	
NF	38 (84,4%)	31 (70,5%)	
Tachykard	6 (13,3%) (n=45)	10 (22,7%) (n=44 von 45)	
SR	45 (100%)	45 (100%)	1,000
VF	0 (0%) (n=45)	0 (0%) (n=45)	
iVF	4 (8,9%) (n=45)	4 (8,9%) (n=45)	1,000
Sinus-AR	5 (11,1%) (n=45)	5 (11,1%) (n=45)	1,000
Pausen >1500ms	11 (24,4%)	6 (13,3%)	0,125

	(n=45)	(n=45)	
Anzahl der Pausen	7 (2;15) (n=11 von 45)	7 (1;20) (n=6 von 6)	0,893
SVT	14 (31,1%) (n=45)	7 (15,6%) (n=45)	0,092
Anzahl der SVT	2 (1;3) (n=14)	1 (1;5) (n=7 von 7)	0,655
HA/Längste SVT	5 (4;11) (n=12 von 14)	7 (6;-) (n=3 von 7)	0,180
SVES	44 (97,8%) (n=45)	34 (75,6%) (n=45)	0,002
Max. SVES/h	3 (2;20) (n=44 von 45)	4 (2;11) (n=31 von 34)	0,919
VES	37 (84,1%) (n=45)	31 (68,9%) (n=45)	0,092
Max. VES/h	3 (1;21) (n=37 von 45)	3 (1;16) (n=28 von 31)	0,868
Couplets	8 (17,8%) (n=45)	5 (11,4%) (n=44 von 45)	0,508
na-VT	5 (11,1%) (n=45)	4 (8,9%) (n=45)	1,000
Anzahl der na-VT	1 (1;2) (n=4 von 45)	1 (1;2) (n=3 von 4)	0,655
Block	2 (4,4%) (n=45)	1 (2,2%) (n=45)	1,000
Block Typ	SB=1 (2,2%) AV-Block=1 (2,2%) (n=2 von 2)	SB=1 (100%) AV-Block=0 (0%) (n=1 von 1)	-

Tabelle 17: V1 vs. V2: 24h-EKG.

HF = gemittelte Herzfrequenz über 24h [/min]; HF-Tendenz = überwiegende Herzfrequenz; NF = normofrequent; Bradykard = HF<60/min; Tachykard = HF≥85/min, SR = überwiegend Sinusrhythmus; VF = anhaltendes Vorhofflimmern; VF = intermittierendes Vorhofflimmern; Sinus-AR = Sinusarrhythmien; SVT = supraventrikuläre Tachykardien; HA/Längste SVT = Herzaktionen während der längsten SVT; SVES = supraventrikuläre Extrasystolen; Max. SVES/h = maximale Anzahl von SVES pro Stunde; VES = ventrikuläre Extrasystolen; Max. VES/h = maximale Anzahl von VES pro Stunde; na-VT = nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien (<30sec); SB = Schenkelblock; AV-Block = atrioventrikulärer Block. Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert.

(n=52)	V1	V2	p
HF (/min)	70 (65;77) (n=52)	65 (59;73) (n=52)	0,002
Rhythmus			-
SR	52 (100%)	52 (100%)	
VF	0 (0%)	0 (0%)	
SM	0 (0%) (n=52)	0 (0%) (n=52)	
Lagetyp			-

IT	14 (26,9%)	15 (29,4%)	
ST	11 (21,2%)	11 (21,6%)	
LT	20 (38,5%)	20 (39,2%)	
ÜLT	7 (13,5%) (n=52)	5 (9,8%) (n=51 von 52)	
SLI > 3,5mV	14 (28,0%) (n=50 von 52)	5 (10,0%) (n=50 von 52)	0,006
P-Welle (ms)	118 (110;125) (n=44 von 52)	112 (104;120) (n=48 von 52)	0,031
QRS-Komplex (ms)	102 (94;111) (n=49 von 52)	98 (88;106) (n=49 von 52)	0,001
PQ-Intervall (ms)	165 (150;178) (n=46 von 52)	163 (149;186) (n=48 von 52)	0,790
QT-Intervall (ms)	411 (391;434) (n=40 von 52)	402 (382;417) (n=35 von 52)	0,148
QTc-Intervall (ms)	447 (421;462) (n=48 von 52)	416 (404;432) (n=49 von 52)	0,000
Pathol. R/S-Umschlag	19 (38,0%) (n=50 von 52)	19 (37,3%) (n=51 von 52)	1,000
S-Persistenz bis V6	17 (34,0%) (n=50 von 52)	15 (29,4%) (n=51 von 52)	0,754
Pathol. R-Progression	14 (28,0%) (n=50 von 52)	11 (21,6%) (n=51 von 52)	0,549
Block	11 (21,2%) (n=52)	12 (23,1%) (n=52)	1,000
Block Typ			-
AV-Block	3 (27,3%)	4 (33,3%)	
LSB	5 (45,5%)	7 (58,3%)	
RSB	3 (27,3%) (n=11 von 52)	1 (8,3%) (n=12 von 52)	

Tabelle 18: V1 vs. V2: Ruhe-EKG.

HF = Herzfrequenz /min; SR = Sinusrhythmus; VF = Vorhofflimmern; SM = Schrittmacher; IT = Indifferenztyp; ST = Steiltyp; LT = Linkstyp; ÜLT = überdrehter Linkstyp; SLI = Sokolow-Lyon-Index; Pathol. R/S-Umschlag = R/S-Umschlag nicht in Ableitung V3-4; Pathol. R-Progression = R-Progression Richtung V6 verschoben; AV-Block = atrioventrikulärer Block; LSB = Linksschenkelblock; RSB = Rechtsschenkelblock; SB = Schenkelblock. Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert.

3.4. Vergleich: Vorhofflimmern- und Sinusrhythmus-Gruppe

Um Unterschiede im Erscheinungsbild und Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit Vorhofflimmern zu den Patienten, deren Herzrhythmus zum Zeitpunkt von Untersuchungen und anamnestisch stets unter Sinusrhythmus stand, zu detektieren wurde die Gesamtkohorte folgendermaßen unterteilt: Die 26 Patienten, bei denen entweder anamnestisch, in Elektrokardiogrammen bei der Erstuntersuchung oder im Follow-Up das Auftreten von Vorhofflimmern dokumentiert wurde (im Folgenden VF-Gruppe genannt) wurden mit den übrigen 81 Patienten der Gesamtkohorte (nun SR-Gruppe) verglichen. Tabelle 19 veranschaulicht die unterschiedlichen Verfahren sowie Zeitpunkte der Dokumentation des Vorhofflimmerns.

n=26	VF bei V1	VF-ED bei V2
Anamnese	8	3
24h-EKG	13 (10 neu / 3 bekannt aus Anamnese)	4 (4 neu / 0 bekannt)
Ruhe-EKG	4 (1 neu / 3 bekannt aus Anamnese)	1 (0 neu / 1 bekannt aus 24h-EKG)
N	19	7
VF persistent bis V2	1	

Tabelle 19: Dokumentation des Vorhofflimmerns bei den Verlaufsuntersuchungen

VF = Vorhofflimmern; VF-ED = Erstdiagnose des Vorhofflimmerns bei V2; N = Gesamtanzahl der VF-Patienten.

3.4.1 Klinisches Bild

Die Patienten, welche an Vorhofflimmern erkrankten, waren im Vergleich zur SR-Gruppe eher männlichen Geschlechts (61,5% Männer gegenüber 53,1% in der Vergleichsgruppe), bei einem medianen Altersdurchschnitt von 57,1 Jahren durchschnittlich 10 Jahre älter und hatten einen statistisch hochsignifikanten länger andauernden Hypertonus bevor es zur Erstdiagnose des PHA kam (179 Monate in der VF-Gruppe und 67 Monate in der SR-Gruppe; $p=0,000$).

Die eindeutige Mehrzahl der Patienten mit Vorhofflimmern war an einem Adenom erkrankt (21 Patienten), nur 19,2% (5 Patienten) litten an der bilateralen Hyperplasie. Auch hierbei ließ sich der Unterschied zur Gruppe ohne jene Rhythmusstörung statistisch signifikant bestätigen (59,3% APA-

und 40,7% IHA-Erkrankungen in der SR-Gruppe). Demzufolge war in der VF-Gruppe bei Erstdiagnose des PHA der Aldosteron-Renin-Quotient tendenziell höher, was hierbei bei ähnlichen Serum-Aldosteron-Werten an der etwas niedrigeren Renin-Konzentration in dieser Gruppe lag, und die Therapieformen unterschieden sich. Auch eine gering-gradig höhere Neigung zu Hypokaliämie wurde gemessen, ohne dass sich in diesen Fällen eine statistische Signifikanz nachweisen ließ. Innerhalb der klinischen Chemie zeigte sich eine hochsignifikant erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate mit signifikant erhöhtem Kreatinin unter den Patienten mit Vorhofflimmern. Auch nach Adjustierung der Analyse auf Alter und Geschlecht blieb dieses Testergebnis signifikant. Beide Gruppen unterscheiden sich weder in der Anzahl der antihypertensiven Medikamente, noch in der Einnahme von Präparaten, die sowohl antihypertensiv als auch antiarrhythmisch eingesetzt werden können (Betablocker und Verapamil, ein Calciumantagonist vom Nicht-Dihydropyridintyp). Eine Übersicht über die speziellen Therapiemöglichkeiten innerhalb der VF-Kohorte mittels elektrischer oder medikamentöser Kardioversion sowie Medikamenten zur Frequenzkontrolle gibt Tabelle 21.

Zuletzt fielen in der VF-Gruppe noch statistisch nicht-signifikante höhere systolische Blutdruckwerte in der ambulanten Messung auf (162 mmHg gegenüber 154 mmHg in der SR-Gruppe). Diese nicht-signifikante Tendenz zu höhergradigen Hypertonie-Stadien nach ESH im Vergleich zur Sinusrhythmus-Gruppe kann Tabelle 22 und Abbildung 8 entnommen werden ($p=0,306$). Alle oben genannten Ergebnisse sind Tabelle 20 zu entnehmen.

	VF-Gruppe (n=26)	SR-Gruppe (n=81)	p
Geschlecht (w/m)	10/16 (38,5%/61,5%) (n=26)	38/43 (46,9%/53,1%) (n=81)	0,451
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	57,1 (44,4;67,4) (n=24 von 26)	47,6 (40,6;55,8) (n=78 von 81)	0,007
Dauer des HTN (Monate)	179 (107;320) (n=25 von 26)	67 (19;134) (n=80 von 81)	0,000
Subtyp (APA/IHA)	21/5 (80,8%/19,2%) (n=26)	48/33 (59,3%/40,7%) (n=81)	0,046
Nikotinabusus und PY	6 (23,1%) (n=26) PY: 10 (2;24)	20 (25,0%) (n=80 von 81) PY: 12 (4;21)	0,843
Serum-Aldosteron (ng/l)	208,5 (145,8;554,0) (n=26)	218,0 (125,3;338) (n=80 von 81)	0,180
Serum-Renin (mU/l)	2,5 (1,6;12,4) (n=26)	3,9 (2,5;6,9) (n=79 von 81)	0,190
ARQ	89,9 (21,1;287,5)	46,3 (23,7;113,9)	0,057

	(n=26)	(n=79 von 81)	
Min. Serum-Kalium (mmol/l)	2,9 (2,6;3,2) (n=26)	3,0 (2,7;3,3) (n=77 von 81)	0,437
Hypokaliämie	25 (96,2%) (n=26)	70 (87,5%) (n=80 von 81)	0,209
Serum-Kreatinin (mg/dl)	0,9 (0,8;1,3) (n=26)	0,8 (0,7;0,9) (n=80 von 81)	0,012/ p*=0,000
GFR (ml/min)	78,5 (55,9;90,7) (n=26)	88,7 (76,2;101,2) (n=80 von 81)	0,004/ p*=0,013
Serum-HDL (mg/dl)	52,5 (44,8;65,3) (n=26)	53,0 (45,8;69,0) (n=79 von 81)	0,696
Serum-LDL (mg/dl)	129,5 (94,3;149,3) (n=26)	123,5 (95,0;148,3) (n=78 von 81)	0,961
Serum-Triglyzeride (mg/dl)	107,5 (74,5;144,8) (n=26)	92,0 (65,0;127,0) (n=79 von 81)	0,184
Serum-Cholesterin (mg/dl)	195,0 (158,5;215,3) (n=26)	195,0 (173,0;223,0) (n=79 von 81)	0,713
BMI (kg/m²)	27,8 (25,1;30,8) (n=26)	27,7 (25,0;31,3) (n=81)	0,942
SBD (mmHg)	162 (148;180) (n=25 von 26)	154 (140;171) (n=81)	0,098
DBD (mmHg)	95 (89;111) (n=25 von 26)	95 (86;101) (n=81)	0,383
Anzahl antihypertensiver Medikamente	3 (2;4) (n=26)	3 (2;4) (n=80 von 81)	0,940
Betablocker (n)	10 (38,5%) (n=26)	38 (47,5%) (n=80 von 81)	0,421
Verapamil (n)	5 (19,2%) (n=26)	11 (13,8%) (n=80 von 81)	0,498
MCA	8 (30,8%) (n=26)	35 (43,8%) (n=80 von 81)	0,242
ADX	19 (73,1%) (n=26)	48 (60,0%) (n=80 von 81)	0,230

Tabelle 20: VF- vs. SR-Gruppe: Klinische und laborchemische Basisparameter von V1 im Vergleich.

w/m = weiblich/männlich; HTN=Hypertonus; PY = Pack Years; Min. Serum-Kalium = minimalstes dokumentiertes Kalium; GFR = glomeruläre Filtrationsrate; Serum-HDL = Serum-High-Density-Lipoproteine; Serum-LDL = Serum-Low-Density-Lipoproteine; BMI = Body Mass Index; SBD = systolischer Blutdruck; DBD = diastolischer Blutdruck; Antihypertensive Medikamente inklusive MCA; MCA = Mineralokortikoidantagonist; ADX = Adrenalektomie; statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert. P* = für Alter und Geschlecht adjustierter p-Wert.

	Gesamtkohorte	APA	IHA	p
VF-Therapie	N=14 (53,8%) EKV=3 (11,5%) MKV=13 (50,0%) (n=14 von 26)	N=12 (57,1%) EKV=3 (14,3%) MKV=11 (52,4%) (n=12 von 21)	N=2 (40,0%) EKV=0 (0%) MKV=2 (40,0%) (n=2 von 5)	0,425
VF-Therapie – Medikamente	Betablocker=5 (38,5%) Verapamil=7 (53,8%) (n=12 von 26)	Betablocker=4 (36,4%) Verapamil=6 (54,5%) (n=10 von 21)	Betablocker=1 (50,0%) Verapamil=1 (50,0%) (n=2 von 5)	0,874

Tabelle 21: Therapie des Vorhofflimmerns.

VF = Vorhofflimmern; N = Anzahl der therapierten VF-Patienten; EKV = elektrische Kardioversion; MKV = medikamentöse Kardioversion. Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert.

Stadium	SR-Gruppe (n=81)	VF-Gruppe (n=25 von 26)
°0	11 (13,6%)	1 (4,0%)
°I	28 (34,6%)	6 (24,0%)
°II	22 (27,2%)	9 (36,0%)
°III	20 (24,6%)	9 (36,0%)

Tabelle 22: Vergleich VF- vs. SR-Gruppe: Verteilung auf die Stadien des Hypertonus nach ESH.

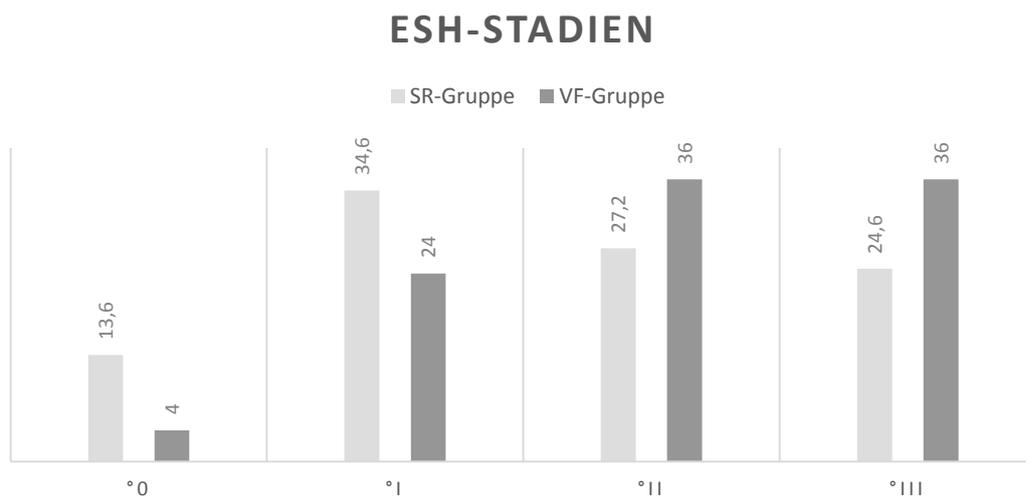


Abbildung 8: Vergleich VF- vs SR-Gruppe: Verteilung auf die Stadien des Hypertonus nach ESH

3.4.2 Vorerkrankungen

Bei Gegenüberstellung der beiden Gruppen in Bezug auf die medizinische Vorgeschichte bei V1 resultierten folgende statistisch signifikante Ergebnisse: Bei Patienten mit Vorhofflimmern kam es häufiger zum gleichzeitigen Auftreten von Diabetes mellitus, cerebrovaskulären Komplikationen (Apoplex oder TIA) und dritt-gradiger Niereninsuffizienz (Tabelle 23). Nach Analyse dieser Testergebnisse auf Kovarianz mit Alter oder Geschlecht ergab sich lediglich noch für die cerebrovaskulären Ereignisse statistische Signifikanz.

	VF-Gruppe (n=26)	SR-Gruppe (n=81)	p
DM	7 (26,9%) (n=26)	9 (11,1%) (n=81)	0,049/ p*=0,186
Thrombembolie	1 (3,8%) (n=26)	1 (1,2%) (n=81)	0,392
KHK	3 (11,5%) (n=26)	3 (3,7%) (n=81)	0,131
Aortendissektion	0 (0%) (n=26)	1 (1,2%) (n=81)	0,569
TIA/Apoplex	4 (15,4%) (n=26)	1 (1,2%) (n=81)	0,003/ p*= 0,009
pAVK	0 (0%) (n=26)	0 (0%) (n=81)	-
Myokardinfarkt	1 (3,8%) (n=26)	1 (1,2%) (n=81)	0,392
Hypertensive Krise	11 (42,3%) (n=26)	26 (32,1%) (n=81)	0,341
Hyperlipidämie	8 (30,8%) (n=26)	17 (21,3%) (n=80 von 81)	0,321
Niereninsuffizienz	17 (65,4%) (n=26)	41 (51,3%) (n=80 von 81)	0,208
Niereninsuffizienz - Stadium	°II=10 (58,8%) °III=7 (41,2%) (n=17)	°II=39 (95,1%) °III=2 (4,9%) (n=41)	0,001/ p*=0,088

Tabelle 23: Vergleich VF- vs. SR-Gruppe: Klinische Vorgeschichte bei V1.

DM = Diabetes mellitus Typ I & II; KHK = Koronare Herzkrankheit; TIA = transitorische ischämische Attacke; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit. Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert. P* = für Alter und Geschlecht adjustierter p-Wert.

3.4.3 Apparative Diagnostik

Die oben bereits genannte Neigung zu höheren Blutdruck-Werten konnte in der 24h-Messung bei Diagnosestellung des PHA ebenfalls detektiert werden: Signifikant erhöhte systolische und diastolische Drücke in der Nacht (durchschnittlich 146/92 mmHg in der VF-Gruppe zu 138/87 mmHg in der SR-Gruppe) wurden dabei nachgewiesen. Demnach waren nur 16% der an Vorhofflimmern erkrankten Patienten tatsächlich Dipper.

Wenn auch im UKG nicht statistisch signifikant bestätigt, hatte die VF-Gruppe in 20,0% eine erniedrigte Ejection Fraction und sogar in 61,5% eine nachgewiesene linksventrikuläre Hypertrophie. Alle Vergleichswerte aus der SR-Gruppe sind in Tabelle 24 angegeben.

	VF-Gruppe (n=26)	SR-Gruppe (n=81)	p
24h-RR SBD (mmHg)	148 (137;165) (n=25 von 26)	142 (134;153) (n=73 von 81)	0,067
24h-RR DBD (mmHg)	93 (86;99) (n=25 von 26)	89 (83;98) (n=73 von 81)	0,178
24h-RR Tag SBD (mmHg)	150 (140;163) (n=25 von 26)	144 (135;155) (n=76 von 81)	0,099
24h-RR Tag DBD (mmHg)	94 (89;100) (n=25 von 26)	91 (84;100) (n=76 von 81)	0,253
24h-RR Nacht SBD (mmHg)	146 (130;159) (n=25 von 26)	138 (127;150) (n=74 von 81)	0,044
24h-RR Nacht DBD (mmHg)	92 (80;101) (n=25 von 26)	87 (76;95) (n=74 von 81)	0,045
Dipper	4 (16,0%) (n=25 von 26)	19 (26,0%) (n=73 von 81)	0,307
EF (%)	62 (59;67) (n=21 von 25)	60 (60;67) (n=54 von 81)	0,881
EF < 60%	5 (20,0%) (n=25 von 26)	10 (13,9%) (n=72 von 81)	0,467
LVM (g)	241 (216;317) (n=21 von 25)	216 (175;290) (n=58 von 23)	0,165
LVH	16 (61,5%) (n=26)	34 (46,6%) (n=73 von 81)	0,190

Tabelle 24: Vergleich VF- vs. SR-Gruppe: 24h-Blutdruckmessung und UKG bei V1.

24h-RR = 24-Stunden-Blutdruckmessung; SBD = systolischer Blutdruck; DBD = diastolischer Blutdruck; Dipper = Nachtabsenkung; EF = ejection fraction; LVM = linksventrikuläre Masse; LVH = linksventrikuläre Hypertrophie. Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert.

Beim Vergleich beider Gruppen in der Elektrokardiographie wurde auch eine stärkere Neigung zu anderen Arrhythmien wie Sinusarrhythmien, Pausen, supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen sowie Tachykardien im 24h-EKG unter Patienten mit dokumentiertem Vorhofflimmern

deutlich. Tabelle 25 und Tabelle 26 geben eine Übersicht über die Auswertung der Langzeit-Messung und des Ruhe-EKGs in beiden Gruppen.

	VF-Gruppe (n=26)	SR-Gruppe (n=81)	P
HF (/min)	75 (69;82) (n=26)	77 (69;85) (n=81)	0,439
HF-Tendenz	(n=26)	(n=81)	0,364
Bradykard	2 (7,7%)	5 (6,2%)	
NF	21 (80,8%)	56 (69,1%)	
Tachykard	3 (11,5%)	20 (24,7%)	
SR	25 (96,2%)	81 (100%)	0,076
VF	1 (3,8%) (n=26)	0 (0%) (n=81)	
iVF	13 (50,0%) (n=26)	0 (0%) (n=81)	0,000
Sinus-AR	6 (23,1%) (n=26)	10 (12,3%) (n=81)	0,182
Pausen >1500ms	12 (46,2%) (n=26)	21 (25,9%) (n=81)	0,052
Anzahl der Pausen	20 (7;139) (n=12 von 12)	7 (2;31) (n=21 von 21)	0,213
SVT	12 (46,2%) (n=26)	21 (25,9%) (n=81)	0,052
Anzahl der SVT	3 (1;10) (n=12 von 12)	1 (1;2) (n=21 von 21)	0,053
HA/Längste SVT	5 (3;13) (n=11 von 12)	4 (4;8) (n=19 von 21)	0,767
SVES	23 (88,5%) (n=26)	77 (95,1%) (n=81)	0,236
Max. SVES/h	16 (4;12) (n=23 von 23)	4 (1;12,5) (n=70 von 77)	0,001
VES	23 (92,0%) (n=25 von 26)	61 (75,3%) (n=81)	0,072
Max. VES/h	8 (1;38) (n=23 von 23)	4 (1;14) (n=57 von 61)	0,250
Couplets	8 (30,8%) (n=26)	15 (18,5%) (n=81)	0,186
na-VT	5 (19,2%) (n=26)	6 (7,4%) (n=81)	0,084
Anzahl der na-VT	1 (1;1) (n=5 von 26)	1 (1;2) (n=6 von 81)	0,429
Block	0 (0%) (n=26)	2 (2,5%) (n=81)	0,419

Block Typ	AV-Block=0 (0%) SB=0 (0%) (n=26)	AV-Block=1 (1,2%) SB=1 (1,2%) (n=81)	0,721
------------------	--	--	-------

Tabelle 25: Vergleich VF- vs. SR-Gruppe: 24h-EKG bei V1.

HF = gemittelte Herzfrequenz über 24h [*/min*]; HF-Tendenz = überwiegende Herzfrequenz; NF = normofrequent; Bradykard = HF<60/min; Tachykard = HF≥85/min, SR = überwiegend Sinusrhythmus; VF = anhaltendes Vorhofflimmern; iVF = intermittierendes Vorhofflimmern; Sinus-AR = Sinusarrhythmien; SVT = supraventrikuläre Tachykardien; HA/Längste SVT = Herzaktionen während der längsten SVT; SVES = supraventrikuläre Extrasystolen; Max. SVES/h = maximale Anzahl von SVES pro Stunde; VES = ventrikuläre Extrasystolen; Max. VES/h = maximale Anzahl von VES pro Stunde; na-VT = nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien (<30sec); SB = Schenkelblock; AV-Block = atrioventrikulärer Block. Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert.

	VF-Gruppe (n=25)	SR-Gruppe (n=73)	p
HF (/min)	68 (66;92) (n=25)	70 (64;81) (n=73)	0,458
Rhythmus			0,002
SR	21 (84,0%)	72 (98,6%)	0,000
VF	4 (16,0%)	0 (0%)	
SM	0 (0%) (n=25)	1 (1,4%) (n=73)	
Lagetyp			0,045
IT	3 (12,0%)	28 (38,9%)	
ST	4 (16,0%)	11 (15,3%)	
LT	13 (52,0%)	28 (38,9%)	
ÜLT	5 (20,0%) (n=25)	5 (6,9%) (n= 73)	
SLI > 3,5mV	5 (20,0%) (n=25)	20 (28,2%) (n=71 von 73)	0,423
P-Welle (ms)	114 (108;130) (n=23 von 25)	116 (103;122) (n=62 von 73)	0,431
QRS-Komplex (ms)	100 (88;110) (n=25)	100 (90;110) (n=69 von 73)	0,891
PQ-Intervall (ms)	160 (150;176) (n=23 von 25)	162 (142;177) (n=65 von 73)	0,750
QT-Intervall (ms)	408 (362;430) (n=23 von 25)	404 (384;431) (n=52 von 73)	0,352
QTc-Intervall (ms)	453 (422;461) (n=25)	438 (420;457) (n=67 von 73)	0,394
Pathol. R/S-Umschlag	10 (40,0%) (n=25)	22 (35,5%) (n=62 von 73)	0,411
S-Persistenz bis V6	6 (24,0%) (n=25)	24 (38,7%) (n=62 von 73)	0,363
Pathol. R-Progression	7 (28,0%) (n=25)	15 (24,2%) (n=62 von 73)	0,482
Block	6 (24,0%) (n=25)	13 (17,8%) (n=73)	0,480

Block Typ			0,248
AV-Block	0 (0%)	6 (46,2%)	
LSB	4 (66,7%)	3 (23,1%)	
RSB	0 (0%)	3 (23,1%)	
SB	0 (0%) (n=6 von 6)	2 (7,7%) (n=13 von 13)	

Tabelle 26: Vergleich VF- vs. SR-Gruppe: Ruhe-EKG bei V1:

HF = Herzfrequenz /min; SR = Sinusrhythmus; VF = Vorhofflimmern; SM = Schrittmacher; IT = Indifferenztyp; ST = Steiltyp; LT = Linkstyp; ÜLT = überdrehter Linkstyp; SLI = Sokolow-Lyon-Index; Pathol. R/S-Umschlag = R/S-Umschlag nicht in Ableitung V3-4; Pathol. R-Progression = R-Progression Richtung V6 verschoben; AV-Block = atrioventrikulärer Block; LSB = Linksschenkelblock; RSB = Rechtsschenkelblock; SB = Schenkelblock. Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert.

Um einen Überblick über die gefundenen prädiktiven Parameter für die Entstehung von Vorhofflimmern und ihre für Alter und Geschlecht adjustierten p-Werte zu erhalten, wurden diese in Tabelle 27 nochmals zusammengefasst:

	VF (n=26)	p
Subtyp APA	80,8% (59,3%)	0,046
Alter bei ED (Jahre)	57,1 (47,6)	0,007
HTN-Dauer (Monate)	179 (67)	0,000
RR Nacht (mmHg)	146/92 (138/87)	0,044/0,045
TIA/Apoplex	15,4% (1,2%)	0,003/p*=0,009
Krea (mg/dl)	0,9 (0,8)	0,012/p*=0,000
GFR (ml/min)	78,5 (88,7)	0,004/p*=0,013
DM	26,9% (11,1%)	0,049/p*=0,186
SA	23,1% (12,3%)	0,014

Tabelle 27: Prädiktive Parameter für die Entwicklung von Vorhofflimmern.

Dargestellt sind die Daten der VF-Gruppe, in Klammern die entsprechenden Vergleichswerte der SR-Kohorte. VF = Vorhofflimmern; APA = aldosteron-produzierendes Adenom; ED = Erstdiagnose; RR Nacht = durchschnittlicher Wert aus der 24h-Messung; TIA = transitorisch ischämische Attacke; Krea = Serum-Kreatinin; DM = Diabetes Mellitus; SA = Sinusarrhythmie im 24h-EKG. P* = für Alter und Geschlecht adjustierter p-Wert.

3.5. Krankheitsverlauf der Vorhofflimmern-Gruppe

3.5.1 Klinik und laborchemische Untersuchungen

n (VF)=7	V1	V2	p
Subtyp APA/IHA	4/3 (57,1%/42,9%) (n=7)		-
VF im EKG V2	0 (0%) (n=7)		-
Serum-Aldosteron (ng/l)	153 (145;206) (n=7)	127 (93;207) (n=7)	0,735
Serum-Renin (mU/l)	2,1 (1,3;14,7) (n=7)	26,7 (8,2;66,4) (n=7)	0,018
ARQ	48,1 (14,0;148,0) (n=7)	3,5 (2,2;18,8) (n=7)	0,043
Min. Serum-Kalium (mmol/l)	3,0 (2,8;3,2) (n=7)	4,2 (3,6;4,4) (n=7)	0,018
Hypokaliämie	7 (100%) (n=7)	0 (0%) (n=7)	0,008
Serum-Kreatinin (mg/dl)	0,9 (0,8;1,0) (n=7)	0,9 (0,8;1,1) (n=7)	0,236
GFR (ml/min)	89,3 (79,4;93,5) (n=7)	69 (75,6;106,5) (n=7)	0,398
Serum-HDL (mg/dl)	51,0 (45,0;59,0) (n=7)	47,5 (38,3;52,8) (n=6 von 7)	0,345
Serum-LDL (mg/dl)	96,0 (72,0;143,0) (n=7)	129,0 (100,5;139,0) (n=6 von 7)	0,116
Serum-Triglyzeride (mg/dl)	99,0 (76,0;135,0) (n=7)	153,0 (93,8;220,0) (n=6 von 7)	0,028
Serum-Cholesterin (mg/dl)	176,0 (140,0;212,0) (n=7)	203,0 (169,5;213,5) (n=6 von 7)	0,046
BMI (kg/m ²)	28,1 (26,7;30,6) (n=7)	28,4 (25,7;34,5) (n=7)	0,892
SBD (mmHg)	160 (147;180) (n=7)	130 (125;141) (n=7)	0,018
DBD (mmHg)	100 (90;120) (n=7)	87 (85;93) (n=7)	0,063
ESH Grad	°0=1 (14,3%) °I=1 (14,3%) °II=3 (42,9%) °III=2 (28,6%) (n=7)	°0=4 (57,1%) °I=2 (28,6%) °II=1 (14,3%) °III=0 (0%) (n=7)	0,141
Anzahl antihypertensiver Medikamente	3 (1;4) (n=7)	2 (1;3) (n=7)	0,334
MCA	3 (42,9%) (n=7)	-	-
ADX	4 (57,1%) (n=7)	-	-

Tabelle 28: VF-Gruppe bei V1 vs. V2: Klinische und laborchemische Basisparameter.

w/m = weiblich/männlich; Min. Serum-Kalium = minimalstes dokumentiertes Kalium; GFR = glomeruläre Filtrationsrate; Serum-HDL = Serum-High-Density-Lipoproteine; Serum-LDL = Serum-Low-Density-Lipoproteine; BMI = Body Mass Index; SBD = systolischer Blutdruck; DBD = diastolischer Blutdruck; Antihypertensive Medikamente inklusive MCA; Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert.

Sowie in der Gesamtkohorte konnte man auch bei den Patienten mit bei V1 bereits diagnostiziertem Vorhofflimmern (VF-Gruppe; n=7) eine signifikante Remission des erhöhten ARQs (medianer Wert von 3,5 bei V2) und der erniedrigten Kaliumwerte (bei V2 mit einem medianen Wert von 4,2 mmol/l im Normbereich) bei der zweiten Verlaufsuntersuchung V2 feststellen. Damit war kein Patient mehr hypokaliäm.

Nicht nur laborchemisch war auch in dieser Gruppe ein Rückgang der Erkrankung zu beobachten: Die ambulant gemessenen Blutdruckwerte waren nun auf mediane 130/87 mmHg gesunken, wobei besonders der systolische Wert signifikant im Vergleich zur Erstuntersuchung abgefallen war. Mit diesen Werten lagen nun 57,1% der VF-Gruppe unterhalb der durch die ESH definierten Bluthochdruckwerte, 28,6% hatten einen erstgradigen und 14,3% zweitgradigen Hypertonus. Demgegenüber wurde jedoch insgesamt eine Verschlechterung der Blutfette gemessen: Die Serum-Cholesterin- und -Triglyzeridwerte waren bei V2 statistisch signifikant auf mediane 203 mg/dl und 153 mg/dl angestiegen, eine nicht-signifikante Erhöhung der Serum-LDL-Werte und Erniedrigung der Serum-HDL-Werte konnte beschrieben werden.

Alle klinischen und laborchemischen Basisparameter dieser Gegenüberstellung sind in Tabelle 28 nachzulesen.

3.5.2 Apparative Diagnostik

n (VF)=7	V1	V2	p
24h-RR SBD (mmHg)	144 (132;163) (n=7)	133 (119;150) (n=6 von 7)	0,249
24h-RR DBD (mmHg)	90 (81;109) (n=7)	87 (81;89) (n=6 von 7)	0,116
24h-RR Tag SBD (mmHg)	145 (136;166) (n=7)	137 (119;150) (n=6 von 7)	0,173
24h-RR Tag DBD (mmHg)	95 (81;113) (n=7)	91 (82;93) (n=6 von 7)	0,138
24h-RR Nacht SBD (mmHg)	144 (128;155) (n=7)	122 (116;151) (n=6 von 7)	0,249
24h-RR Nacht DBD (mmHg)	88 (79;100) (n=7)	80 (70;82) (n=6 von 7)	0,046
Dipper	1 (14,3%) (n=7)	1 (16,7%) (n=6 von 7)	0,624
EF (%)	62 (56;67) (n=6 von 7)	61 (57;67) (n=4 von 7)	0,655

EF < 60%	1 (85,7%) (n=7)	1 (20,0%) (n=5 von 7)	0,576
LVM (g)	241 (223;322) (n=5 von 7)	238 (215;-) (n=3 von 7)	0,109
LVH	3 (42,9%) (n=7)	2 (40,0%) (n=5 von 7)	1,000

Tabelle 29: VF-Gruppe bei V1 vs. V2: 24h-Blutdruckmessung und UKG.

24h-RR = 24-Stunden-Blutdruckmessung; SBD = systolischer Blutdruck; DBD = diastolischer Blutdruck; Dipper = Nachtabsenkung; EF = ejection fraction; LVM = linksventrikuläre Masse; LVH = linksventrikuläre Hypertrophie. Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert.

In Tabelle 29 sind die Ergebnisse der Langzeitblutdruckmessung und der echokardiographischen Untersuchung der VF-Gruppe bei V1 und V2 gegenübergestellt. Hierbei wurde eine Tendenz zur Normalisierung der Blutdruckwerte auf durchschnittlich 133/87 mmHg deutlich, besonders der in der Nacht gemessene diastolische Wert fiel signifikant auf 80 mmHg ab. Geringe Differenzen waren in der echokardiographischen Untersuchung zu beobachten. Lediglich ein signifikanter Rückgang der bei V1 befundeten linksventrikulären Hypertrophie könnte Hinweise auf eine adäquate Hypertonus-Therapie geben.

Zur Vollständigkeit des Datensatzes sind die Ergebnisse des Vergleichs des Ruhe- und des Langzeit-EKGs zwischen V1 und V2 im Anhang (siehe Tabelle 30 und Tabelle 31) einzusehen. Bis auf eine signifikante Verkürzung des QTc-Intervalls bei V2 auf 421ms (V1: 435ms, p = 0,028) liefert diese Analyse kaum Unterschiede zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten.

4. Diskussion

4.1. Prävalenz von Rhythmusstörungen bei PHA

Aufgrund der nachgewiesenen hohen kardio- und cerebrovaskulären Morbiditäts- und Mortalitätsrate im Zusammenhang mit PHA liegt in der Detektion und Therapieeinstellung der Erkrankung stets besonderes Augenmerk auf der kardialen Diagnostik. Die typischen und zahlreichen Komplikationen des PHA wie Herzinsuffizienz sowie ischämische Störungen wie KHK, Herzinfarkt, TIA oder Schlaganfall können sowohl Grund als auch Folge von Herzrhythmusstörungen sein. Dass dabei Bluthochdruck – unabhängig von der Ätiogenese – nicht nur ebenso die häufigste Ursache für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität darstellt, sondern gleichzeitig auch der größte unabhängige Risikofaktor für die Entstehung von Herzrhythmusstörungen ist, ist hinreichend bekannt [55-58]. Die Änderungen innerhalb der Erkrankungsraten von Herzrhythmusstörungen bei zusätzlich zum Hypertonus exzessiven Aldosteronüberschuss sind für Patienten mit Conn-Syndrom von besonderer Relevanz.

4.1.1 Vorhofflimmern

Populationsbasierte Studien errechnen Prävalenzen für Vorhofflimmern für die Gesamtbevölkerung von insgesamt 5,5%, mit jedoch jeweils steigenden Erkrankungshäufigkeiten mit zunehmendem Alter: Liegt die Prävalenz in der Altersgruppe der 55-59-jährigen noch bei 0,5-0,7%, ist sie in der Gruppe 80-84-jährigen bereits auf 9-17% gestiegen [59, 60]. Anhand dieser Daten ergibt sich ein Lebenszeitrisko für die Entwicklung von Vorhofflimmern von einer aus vier Personen ab dem 40. Lebensjahr, unabhängig vom jeweiligen Geschlecht [61]. Aufgrund der Tatsache, dass Bluthochdruck als größter Risikofaktor für Vorhofflimmern gilt, zeigt sich folglich eine höhere Erkrankungsrate unter EH [62]: 1,1-3% der 50-59-jährigen mit einer Gesamtprävalenz von bis zu 14% [28, 43, 60, 63]. Dass sich keine deutlich höheren Zahlen für Vorhofflimmern unter Patienten mit EH manifestieren, ergibt sich aufgrund der eigenen derart hohen Prävalenz: Beispielsweise leidet in Deutschland laut RKI beinahe die Hälfte der Bevölkerung an Bluthochdruck exklusive einer vermutlich sehr hohen Dunkelziffer; diese 50% machen daher bereits einen Großteil der obengenannten an der Tachyarrhythmia absoluta erkrankten Patienten aus [64].

PHA stellt zwar unter allen Hypertonie-Patienten insgesamt eine seltene Ursache für den Bluthochdruck dar, da nur ca. 10% dieser Patienten an sekundären Formen leiden. Aber aufgrund der

Tatsache, dass die Erkrankung die häufigste monokausale Ursache für Bluthochdruck ist und eine deutlich höhere Prävalenz gerade unter den malignen und therapierefraktären Hypertonie-Formen hat, ist der Vergleich zum EH nicht nur epidemiologisch interessant, sondern auch von klinischer Relevanz [2, 9, 11].

Mehrere klinische Studien belegen den zunächst experimentell ermittelten Verdacht auf eine höhere Rate von Vorhofflimmern unter Patienten mit PHA: Milliez et al. publizierten 2005 eine Vorhofflimmernrate von 7,3% bei PHA-Patienten und demgegenüber nur bei 0,6% der EH-Vergleichskohorte [42]. Ähnliche Angaben lieferte eine aus dem Datensatz des deutschen Conn-Registers veröffentlichte Studie 2009: Hier werden Vorhofflimmern mit einer Rate von 7,1% und andere ventrikuläre Arrhythmien mit 5,2% unter 553 ausgewerteten Conn-Patienten beschrieben, allerdings mit einer erhöhten Prävalenz der atrialen Arrhythmien bei vorliegender Hypokaliämie (12,3% der hypokaliämischen PHA-Patienten) [29]. Eine aktuellere Publikation zu diesem Thema durch Mulatero et al. ergab bei 7,8% der PHA-Probanden kardiale Arrhythmien und 4,3% der Vergleichsgruppe aus EH-Patienten, ohne hierbei zwischen den unterschiedlichen Formen wie Vorhofflimmern oder ventrikulären Tachykardien zu differenzieren [41].

Im eigenen Datensatz war bereits bei Diagnosestellung bei 7,5% der Patienten (n=8) Vorhofflimmern in der Vorgeschichte diagnostiziert: 71,4% davon litten an paroxysmalen Episoden, ein Patient an persistierendem Vorhofflimmern und ein Patient an permanentem Vorhofflimmern, d.h. an einem chronischen Krankheitsbild trotz antiarrhythmischer Therapie. Die bisher erwähnten Daten sind jedoch rein anamnestisch, teilweise erhoben durch vorliegende Arztbriefe, in der Mehrzahl der Fälle beruhen die Angaben auf patienteneigenen Aussagen. Während des Ruhe-EKGs trat nun während V1 bei 4,1% der Gesamtkohorte Vorhofflimmern auf. Da es sich hierbei um einen zeitlich begrenzten Ausschnitt der Rhythmusableitung handelt, konnte keine Aussage zur Art des Vorhofflimmerns gemacht werden. Im Langzeit-EKG kam es nur bei 0,9% der Probanden zu permanentem Vorhofflimmern, jedoch traten bei 12,1% intermittierendes Vorhofflimmern auf. Auch beim Follow-Up nach einem Jahr wurde unter den eigenen Patienten noch bei 1,7% weiterhin Vorhofflimmern dokumentiert, so dass zumindest nach einem Jahr Therapie noch keine mit EH vergleichbaren Bedingungen im Herz-Kreislauf-System erzielt wurden: Mit einem medianen Alter von 49 Jahren bei Erstdiagnose müsste man die eigenen Patienten mit einer Alterskohorte unter EH-Patienten von rund 50 Jahren vergleichen, dort liegt die Prävalenz bei unter 0,5% [60]. Um darüber weitere Aussagen zu treffen, wäre eine längere Follow-Up-Periode notwendig.

Würde man nun alle Patienten des Datensatzes addieren, bei denen im Verlauf der Vorgeschichte, bei der Erstuntersuchung oder im Follow-Up aus Arztbriefen extrahiert oder apparativ ermittelt Episoden von Vorhofflimmern erfasst wurden, so käme man auf eine Grundgesamtheit von 24,3%

(n=26). Dieses Ergebnis ist sicher nicht als absolut zu beurteilen, in Anbetracht der Abweichungen in der Datenerhebung (anamnestisch vs. apparativ) und der fehlenden Angaben über die Dauer der jeweiligen Episode im Langzeit-EKG. Zumal die Differenz zu den Resultaten vergleichbarer, oben erwähnter Studien ungewöhnlich hoch ist. Dennoch unterstreicht dieser derart hohe Prozentsatz zusätzlich zur aktuellen Datenlage zum PHA-Patienten das arrhythmogene Potential eines exzessiven Aldosteronüberschusses [36]. Wenn man die Prävalenzen von EH und PHA vergleicht, kann die Entstehung von Herzrhythmusstörungen nicht allein durch einen erhöhten Blutdruck verursacht werden, sondern muss weiter in Zusammenhang mit der Aldosteronwirkung am Myokard mit den beschriebenen ischämischen, fibrotischen, nekrotischen oder inflammatorischen Veränderungen stehen.

4.1.2 Weitere Arrhythmien

Bluthochdruck kann nicht nur zu Vorhofflimmern führen, sondern auch andere Arrhythmien wie Sinusarrhythmien, supraventrikuläre und ventrikuläre Tachykardien, Torsade-de-Pointes, sowie Kammerflimmern und damit den plötzlichen Herztod triggern [35]. Gerade die ventrikulären Arrhythmien stehen in ursächlicher Verbindung mit dem Blutdruck-induzierten hypertrophierten linken Ventrikel und werden daher zunehmend bei EH beobachtet [65]. In einer klinischen Studie wurden bei bis zu 18% einer Gruppe unbehandelter EH-Patienten während eines 48h-EKGs nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien registriert, innerhalb einer normotensiven Vergleichskohorte waren es lediglich 2% [66]. Weitestgehend asymptotische nicht-anhaltende Kammertachykardien wurden in einer weiteren Arbeit unter 27% der hypertensiven Patienten detektiert [55].

Bislang konnten nur experimentelle Studien den zu vermutenden Zusammenhang zwischen Aldosteronexzess beim PHA und dem elektrisch sowie morphologisch veränderten Myokard mit der damit verbundenen Arrhythmie neigung belegen [37-39]. Jedoch existieren kaum klinische Studien zur Prävalenz von Arrhythmien unter Conn-Patienten, lediglich zwei Publikationen erfassten eine höhere Rate aller möglichen Rhythmusstörungen beim PHA mit 5,2-7,8% (vgl. EH 4,3%) [29, 41]. Weitere Daten zu ventrikulären Tachykardien oder malignen Formen wie Kammerflimmern können nur aus zahlreichen Fallstudien gezogen werden. Diese beschreiben derartige Störungen unter PHA als besonders häufig und teilweise mit der Neigung zur Persistenz sowie oftmals sogar als Erstmanifestation der Conn-Erkrankung [45, 46, 67-69].

Daher sind die Ergebnisse aus einer Kohorte von PHA-Patienten wie dem eigenen Datensatz von besonderem Interesse. 15% der Probanden zeigten Sinusarrhythmien, teilweise mit begleitenden

Pausen über 1500ms, supraventrikuläre Arrhythmien wie SV-Tachykardien oder Extrasystolen wurden bei 30,8% bzw. 93,5% der Probanden aufgezeichnet. Ventrikuläre Störungen ereigneten sich seltener: Nicht-anhaltende Tachykardien bei 10,3% der Patienten (>2 aufeinanderfolgende Kammerkomplexe) und Extrasystolen bei 79,2%. Die meisten dieser Rhythmusstörungen bleiben asymptomatisch und der tatsächliche Krankheitswert ist weitestgehend ungeklärt [33]. Allerdings wurde ein mit ventrikulären Arrhythmien assoziiertes erhöhtes Risiko für Kammerflimmern, plötzlichen Herztod und andere kardiovaskuläre Mortalität beschrieben, was eine Veranlassung für eine Früherkennung und Therapieeinleitung des PHA darstellt [70].

4.1.3 Vergleich: APA und IHA

Erwartungsgemäß waren die eigenen APA-Patienten biochemisch und klinisch gravierender erkrankt als die IHA-Patienten: So litten die APA- verglichen zu den IHA- Patienten an signifikant höheren Werten von Aldosteron, ARQ und Blutdruck sowie erniedrigtem Serum-Kalium. Dementsprechend ergaben sich auch für das Auftreten von Rhythmusstörungen unterschiedliche Raten: 15,9% der APA-Gruppe und nur 7,9% der IHA-Patienten zeigten im Langzeit-EKG Vorhofflimmern, im Ruhe-EKG waren es sogar 5,8% der APA-Kohorte, während alle IHA-Probanden im Ruhe-EKG Sinusrhythmus aufwiesen. Dabei bleibt bemerkenswert, dass andere supraventrikuläre oder ventrikuläre Arrhythmien sich in beiden Gruppen in ihren Häufigkeiten kaum unterschieden. Dieser Unterschied wurde von Mulatero et al. für alle potentiell möglichen Arrhythmien, nicht jedoch isoliert für Vorhofflimmern beschrieben: Bei 10,5% vs. 7% der APA- bzw. IHA-Patienten traten Arrhythmien auf [41].

Nun bleibt zu klären, was ursächlich für diese signifikante Neigung unter den APA-Patienten ist. Die oben erwähnte signifikant erhöhte Aldosteron-Konzentration, die ebenfalls signifikant erniedrigte Serum-Kalium-Konzentration und glomeruläre Filtrationsrate sowie zuletzt die signifikant höhere LVM bieten ideale Gegebenheiten für die Entwicklung von Herzrhythmusstörungen. Weiteres proarrhythmogenes Substrat ist die signifikante Differenz für das QTc-Intervall (451 vs. 430ms) in beiden Gruppen. Normwerte für das frequenzkorrigierte QT-Intervall liegen unterhalb von 440ms, was den medianen Wert in der APA-Gruppe zu einem pathologisch erhöhten Intervall macht und Hinweise auf vorliegende Tachyarrhythmien geben könnte. Gerade dieser Unterschied wurde bereits in diversen Publikationen im Zusammenhang mit der erhöhten Rate von Herzrhythmusstörungen bei APA- vs. IHA-Patienten und PHA- vs. EH-Patienten beschrieben [41]. 2014 wurde eine Studie

veröffentlicht, laut derer aus jener Leitungsstörung sowie Alter, Geschlecht und modifizierbaren Faktoren wie Rauchen, Adipositas, Fett- und Glucosestoffwechselstörungen ein Risikoscore für die Entwicklung von Arrhythmien und anderen kardiovaskulären Erkrankungen berechnet werden kann [71]. Gegebenheiten wie verlängerte Überleitungsphasen und QTc-Intervalle sowie verkürzte Repolarisationszeiten wurden in der Literatur öfters in Zusammenhang mit der Entwicklung von Vorhofflimmern genannt, als morphologisches Substrat dient hierbei vor allem die Vergrößerung des linken Vorhofs [35, 62]. Leider erfolgte im aktuellen Datensatz echokardiographisch keine Berechnung des Vorhofdurchmessers.

4.2. Prädiktive Marker in der Entstehung von Vorhofflimmern

Aufgrund der mit Vorhofflimmern assoziierten nachweisbar erhöhten Mortalität rückt diese Herzrhythmusstörung für die Prävention von Komplikationen in der eigenen Analyse in den Vordergrund [60]. Um Komorbiditäten wie Schlaganfälle oder andere embolische Ereignisse zu vermeiden liegt besonderes Augenmerk auf der Früherkennung. Neben regelmäßiger EKG-Aufzeichnungen sind hierbei prädiktive Marker in der kardialen, klinischen oder laborchemischen Diagnostik gefragt. Davon abzugrenzen sind bereits erwähnte Risikofaktoren wie bestehende valvuläre oder ischämische Herzerkrankungen und Hypertonie als Krankheit an sich [72].

Beim Vergleich der zahlreichen klinischen Studien zu diesem Thema unter EH kann man das Folgende als bedeutsamste Parameter zusammenfassen: Klinisch gelten als prädiktiv höheres Alter und höherer nächtlicher systolischer sowie diastolischer Blutdruck. Apparativ ermittelte Prädiktoren sind pathologisch veränderte und verlängerte P-Welle, erhöhte A-Wellen-Geschwindigkeit, linksventrikuläre Masse und linksatrialer Durchmesser; diese Werte sind auch nach Adjustierung an das jeweilige Alter des Patienten noch gültig. Weiterhin werden andauernd erhöhte Herzfrequenz und Abnahme der linksventrikulären Ejectionsfraktion als mögliche prädiktive Marker diskutiert. [60, 62, 73-75]

Ob diese Faktoren nun von EH auf Conn-Patienten übertragen werden können, wurde in bisherigen klinischen Studien nicht geklärt und kann daher im Folgenden nur anhand der eigenen Daten eruiert werden. Eine Übersicht über die gefundenen Parameter gibt Tabelle 27.

4.2.1 Basisparameter

Signifikant prädisponierend für die Entwicklung von Vorhofflimmern war das Vorhandensein eines Aldosteron-produzierenden Adenoms (80,8% der VF-Gruppe sind APA erkrankt). Dieser Sachverhalt wurde bereits weiter oben (Abschnitt 4.1.3 Vergleich: APA und IHA) diskutiert. Aufgrund des signifikant höheren Aldosteronexzesses in der Adenom-Gruppe sind die aldosteron-vermittelten kardialen Umbauprozesse und blutdruckabhängige LVH in dieser Kohorte erwartungsgemäß verstärkt. Somit ist neben anderen Komorbiditäten auch vermehrt mit Vorhofflimmern zu rechnen [28, 41]. Weiterhin auffallend, obgleich nicht signifikant, war die Tatsache, dass in der VF-Gruppe mehr männliche Patienten (61,5%) als in der Gesamtkohorte (55%) sind. In der Framingham Heart Studie wurde ebenfalls ein doppelt so hohes Risiko für die Entwicklung für Vorhofflimmern unter männlichen im Vergleich zu weiblichen Patienten festgestellt [76].

Zusätzlich steigt unabhängig vom Geschlecht in der Allgemeinbevölkerung sowie unter EH-Patienten das Risiko an Vorhofflimmern zu erkranken mit dem Alter: Unter 55 Jahren liegt das Risiko bei 0,1% und steigt auf 9% bei über 80-jährigen [35]. Auch innerhalb der eigenen PHA-Kohorte waren die Patienten mit diagnostizierten Vorhofflimmern im Durchschnitt 10 Jahre älter (57,1 Jahre bei Erstdiagnose vs. 47,6 Jahre in der SR-Gruppe, p-Wert: 0,007) und hatten eine längere Hypertonus-Dauer als Patienten mit Sinusrhythmus (179 Monate vs. 67 Monate, p-Wert: 0,000, vgl. Tabelle 20). Allerdings bleibt bei dieser Konstellation unklar, ob das Risiko für die Entwicklung der Rhythmusstörung nun am höheren Alter oder an der längeren hypertensiven Krankengeschichte liegt. Dennoch sollte bei einem männlichen APA-Patienten höheren Alters mit lang bestehendem therapierefraktärem Hypertonus besonderes Augenmerk auf die kardiale Anamnese und Untersuchung gelegt werden und auch bei Verlaufsuntersuchungen eine Rhythmus-Diagnostik nicht ausgespart bleiben.

Unter den Basisparametern fällt als weiterer Faktor der Blutdruck ins Auge. In den ambulanten Messungen unterschieden sich die systolischen Werte zwar nicht signifikant, die dennoch bestehenden Differenzen in der Verteilung auf die einzelnen Stadien nach ESH mit auch hier tendenziell höhergradigem Hypertonus in der VF-Gruppe sind in Abbildung 8 zu sehen. Erst in der Langzeit-Blutdruck-Messung wurden die Unterschiede nun signifikant: Vor allem der nächtliche Wert lag bei Patienten mit Vorhofflimmern deutlich höher, hier waren nur 16,0% der Patienten Dipper (siehe Tabelle 15). Eben diese Tatsache wurde von Ciaroni et al. unter EH-Patienten beobachtet: Zwar gab es in den ambulanten Routine-Blutdruckmessungen keine Unterschiede in der Assoziation mit Vorhofflimmern, die Prävalenz der Herzrhythmusstörung stieg aber mit Zunahme des nächtlichen systolischen und diastolischen Blutdrucks an [73]. Eine weitere Studie zu dem Zusammenhang zwischen Dipper-Patienten und kardialen Arrhythmien wurde von Hiroshi et al. publiziert. Dabei

wurden bei Patienten mit höherem nächtlichem Blutdruck signifikante Unterschiede im Durchmesser des linken Vorhofs sowie im Vorhandensein von linksventrikulärer Hypertrophie festgestellt; damit gingen in der Folge mehr supra- und ventrikuläre Arrhythmien in den EKG-Aufzeichnungen einher. Bei keinem seiner Patienten kam es jedoch zu Vorhofflimmern [74].

Auch wenn lediglich die nächtlichen Werte beim Blutdruck signifikante Ergebnisse lieferten, könnte man die Höhe des Hypertonus als unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung von Arrhythmien ansehen. Schließlich ist die Konsequenz das Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie und damit elektrophysiologische Instabilität als proarrhythmogene Kondition.

4.2.2 Linksventrikuläre Hypertrophie

In der Literatur wird weiterhin LVH als bedeutender Faktor für Bedingungen am Myokard angesehen, die über fibrotische, ischämische und neuroendokrine Effekte zu Erregungs- und Leitungsdysbalancen führen können. Dieses arrhythmogene Potenzial führt bereits bei EH zu einem dreifach erhöhten Risiko für Vorhofflimmern [35]. Aber auch die Entwicklung ventrikulärer Arrhythmien oder Extrasystolen wird unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren durch das gleichzeitige Vorhandensein von LVH beeinflusst [77]. Catena et al. postulierte in einem Review von 2014 sowohl das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei primärer Hypertonie und gleichzeitig bestehender LVH sowie die Risikoreduktion unter antihypertensiver Therapie mit LVH-Regression, als auch die erhöhte Prävalenz von LVH unter PHA-Patienten im Vergleich zu EH-Patienten [78]. In der Folge kommt es zu dysfunktionaler Diastole und Gewebsfibrose, welche sich unter der PHA-Therapie wieder normalisiert. Auch im eigenen Datensatz wurden hohe Prävalenzen von LVH bei Diagnosestellung und besonders in der arrhythmischen Kohorte mit Vorhofflimmern detektiert, was der bereits publizierten Neigung zu Rhythmusstörungen bei Myokardhypertrophie entspricht. Obwohl kein signifikanter Unterschied zwischen den linksventrikulären Massen resultierte, ist die Differenz zu berücksichtigen. Diese fehlende Signifikanz ist aber möglicherweise durch das zusätzliche elektrische Remodelling im Zusammenhang mit der exzessiven Aldosteronproduktion bedingt. Eine rein Bluthochdruck-abhängige Veränderung am Myokard wie die LVH scheint demnach nicht die einzige kardiale proarrhythmogene Kondition beim Conn-Syndrom sein [35].

4.2.3 Komorbiditäten

Wie bereits beschrieben wird auch unter EH die kardiovaskuläre und metabolische Morbidität bei bestehender Tachyarrhythmia absoluta deutlich erhöht, es ist sogar von einer Verdopplung der Mortalität auszugehen [35, 63]. Im eigenen Datensatz ergaben sich beim Vergleich der beiden Rhythmusgruppen für die Patienten mit Vorhofflimmern häufiger begleitend renale Dysfunktion und Diabetes Mellitus. Ebenfalls der Gruppe der Komorbiditäten bei Vorhofflimmern zugehörig sind die gehäuft cerebrovaskulären Erkrankungen wie TIA oder Schlaganfall, wofür ebenfalls signifikante Unterschiede gefunden wurden; allerdings sind solche Ereignisse eher als Konsequenz von chronisch auftretenden Vorhofflimmern-Episoden anzusehen und deshalb weiter unten beschrieben (siehe auch 4.3).

Diabetes Mellitus wurde bereits in der Framingham-Heart-Studie zusammen mit Hypertonie als einziger unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Vorhofflimmern publiziert [60], weshalb hier das signifikante Ergebnis beim Vergleich beider Gruppen zu erwarten war. Jedoch verschwand im eigenen Datensatz der signifikante Effekt bei Verrechnung mit den Kovariaten Alter und Geschlecht (Tabelle 27). Das bedeutet zwar ein signifikantes Ergebnis zwischen den Patienten mit VF und SR, welches sich nun aber auf die Tatsache zurückführen lässt, dass die Patienten mit Vorhofflimmern sowohl älter als auch eher männlichen Geschlechts sind. Beide Konditionen gelten als Risikofaktoren für Diabetes, wobei kein echter Unterschied in der Diabetesprävalenz zwischen beiden Geschlechtern existiert, die Stoffwechselstörung wird bei Männern jedoch früher diagnostiziert als bei Frauen [79].

Weitere signifikante Unterschiede konnten in Bezug auf die Nierenfunktion gefunden werden: Es gab zwar keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von den PHA begleitender Niereninsuffizienz zwischen beiden Gruppen, allerdings litten Patienten mit gleichzeitiger Tachyarrhythmia absoluta signifikant häufiger an höheren Stadien der Niereninsuffizienz (siehe Tabelle 23), sowie höherem Serum-Kreatinin und erniedrigter, medianer GFR. Nach Verrechnung mit den beiden potentiellen Kovariaten Alter und Geschlecht blieb der Unterschied im Serum-Kreatinin bestehen, so dass von einer Verknüpfung zwischen dem Auftreten von Vorhofflimmern und renaler Dysfunktion ausgegangen werden kann. Mehrere Studien beschreiben den Zusammenhang zwischen erniedrigter glomerulärer Filtrationsrate und dem Auftreten von Vorhofflimmern in der Normalbevölkerung. Eine klinische Studie detektierte ein sogar 2-3-fach erhöhtes Risiko im Endstadium einer Niereninsuffizienz an Vorhofflimmern zu erkranken, ohne dass arterielle Hypertonie gleichzeitig Einschlusskriterium war [80-82]. In der Medizin wird der Komplex, der sich gegenseitig beeinflussenden Organsysteme Herz und Niere, renokardiales bzw. kardiorenales Syndrom genannt; je nachdem welches Organ die primäre Dysfunktion hatte. Dabei werden gleiche molekuläre Signalkaskaden in der Pathogenese

dieser Komorbiditäten diskutiert [82]. Nach der Ronco-Klassifikation für das kardiorenale Syndrom können Kreatinin für renokardiale und NT-pro-BNP für kardiorenale Störungen als Serum-Biomarker verwendet werden [83]. Bei Übertragung dieses Zusammenhangs, welcher bei normotensiven Probanden gemessen wurde, auf den eigenen Conn-Datensatz scheint die pathologische Veränderung am Herzen sich auch in Form von Rhythmusstörungen zu zeigen. Eine bereits bekannte Niereninsuffizienz bei PHA-Patienten könnte demnach in Bezug auf die Entstehung von Vorhofflimmern zukünftig diagnostisch wegweisend sein. Ob hierbei erhöhte Serum-Kreatinin-Werte ebenfalls wie für das oben beschriebene renokardiale Syndrom als Biomarker verwendet werden können, sollte mittels klinischer oder experimenteller Forschung sowie im klinischen Alltag überprüft werden.

4.2.4 Zeichen im EKG

Schlussendlich bleiben noch die elektrokardiographischen Marker für die Vorhersage für Vorhofflimmern zu überprüfen. Unter EH wurden hierbei pathologisch veränderte und verlängerte P-Wellen sowie erhöhte A-Wellen-Geschwindigkeit und eine kontinuierlich erhöhte Herzfrequenz diskutiert [62, 73-75, 84]. Im eigenen Datensatz waren zunächst signifikante Unterschiede in der Rhythmus-Analyse zu erwarten: Weit mehr Patienten aus der VF-Gruppe litten zusätzlich zu ihren Vorhofflimmern-Episoden an Sinusarrhythmien und bei beinahe der Hälfte dieser Patienten kam es zu Asystolen. Diese Ergebnisse lassen neben dem Vorhofflimmern eine Konstitution am Myokard vermuten, die in dieser Gruppe insgesamt zu vermehrt arrhythmischen Episoden führt. Bei im EKG nachgewiesenen derartigen Episoden sollte daher an Kontrolluntersuchungen in Bezug auf die Detektion von Vorhofflimmern gedacht werden. Weiterhin wurden jedoch keine Unterschiede in der Länge oder Streuung der P-Welle detektiert, Daten zur A-Wellen-Geschwindigkeit wurden in der Rhythmusanalyse nicht erhoben. Desweiteren ergaben sich auch keine Differenzen in den durchschnittlichen Herzfrequenzen. Dennoch unterschied sich die Gruppe mit Vorhofflimmern von den Patienten mit Sinusrhythmus in einem tendenziell höheren frequenz-korrigierten QT-Intervall oberhalb des Normbereichs von 440ms (453ms vs. 438ms in VF- bzw. SR-Gruppe), was wie bereits erwähnt in diversen Studien ebenfalls im Zusammenhang mit Herzrhythmusstörungen beschrieben wurde [41, 71]. Eine weitere Publikation detektierte generell verlängerte QTc-Intervalle in einer PHA-Kohorte im Vergleich zu einer EH-Vergleichsgruppe; nach Einleitung der Therapie mit Spironolakton oder Adrenalektomie normalisierte sich der Wert, so dass von einer kardiovaskulären Risikoreduktion ausgegangen wurde [85]. Auch wenn in dem aktuellen Datensatz keine Signifikanz ausgewertet

werden konnte, spricht die Übereinstimmung mit den aktuellen Forschungsergebnissen für das verlängerte QTc-Intervall als kardiovaskulären Risikofaktor.

4.3. Folgeerkrankungen des Vorhofflimmerns

Bei bestehendem Vorhofflimmern ergibt sich unabhängig vom Blutdruck ein bis zu 4-5-fach erhöhtes Risiko für apoplektische Insulte oder TIA [86]. In der Framingham-Heart-Studie wurde auch unabhängig vom Alter sowie Blutdruck bei diagnostizierter Tachyarrhythmia absoluta ein sogar 5,6-fach erhöhtes Risiko an Schlaganfall zu erkranken postuliert [87]. In einer klinischen Studie unter Schrittmacherpatienten wurde ein erhöhtes Auftreten von Schlaganfällen oder systemischen Embolien bereits für subklinische, d.h. nur per Schrittmacher aufgezeichnete, atriale Tachyarrhythmien diskutiert, ohne dass eine klinische Diagnose für Vorhofflimmern bestand [88]. Durch diese mit Vorhofflimmern in Zusammenhang stehende erhöhte Morbidität und Mortalität, ist eine frühzeitige Therapieeinleitung mittels Rhythmuskontrolle und gegebenenfalls Antikoagulation nötig [60, 89]. Auch unter Conn-Patienten wurde in mehreren Studien ein vermehrtes Auftreten von Schlaganfällen nachgewiesen, die Prävalenzen liegen zwischen 5-13%, in den primär hypertensiven Vergleichsgruppen lag die Rate mit 3-4,9% dagegen deutlich niedriger [29, 41, 42].

Bei Gegenüberstellung der VF- und der SR-Kohorte im eigenen Datensatz fielen zunächst signifikant erhöhte Prävalenzen der Komorbiditäten Diabetes Mellitus, Niereninsuffizienz und cerebrovaskulären Ereignisse wie TIA oder Apoplex auf. Während Diabetes und Niereninsuffizienz – wie bereits erwähnt – eher begleitende Erkrankungen oder Risikofaktoren sind, sollte man hier das erhöhte Auftreten von Schlaganfällen als Folge der Vorhofflimmernepisoden ansehen. Auch nach Adjustierung auf suspekten Störfaktoren wie Alter oder Geschlecht blieben signifikante Unterschiede zwischen der VF- und SR-Gruppe bestehen (Tabelle 23). 15,4% der VF-Gruppe litten bei Diagnosestellung bereits an diesem cerebrovaskulären Ereignis. Dagegen kam es nur bei einem Patienten aus der SR-Gruppe zu einem Schlaganfall. Die hier eindeutige Korrelation zur Arrhythmie kann auf oben genannte Studien nicht übertragen werden, da in diesen Publikationen keine Separation von arrhythmischen und rhythmischen PHA-Patienten erfolgte. Dies erklärt vermutlich die derart hohe Prävalenz von Schlaganfällen im eigenen Datensatz im Vergleich zur bisherigen Datenlage zum Conn-Syndrom. Dennoch ist dieses Ergebnis nur limitiert verwendbar, da in der Datenerhebung keine Angaben über eine Medikation mit gerinnungshemmenden Substanzen gemacht wurden, welche eventuell zu einer falsch niedrigeren Erkrankungsrate führen könnte. Aufgrund der Tatsache, dass es sich im eigenen Datensatz in Bezug auf Schlaganfälle um eine

Punktprävalenz handelt, ist der Vergleich zu Vorhofflimmern bei EH mit den oben genannten, über längere Zeit ermittelten Studienergebnissen weiter erschwert.

Insgesamt wird arterieller Hypertonus bei gleichzeitigem Vorhofflimmern jedoch als zusätzlicher Risikofaktor für das Auftreten von Schlaganfällen angesehen [90]. Yiu et al. postulierte einen Zusammenhang zwischen einer Blockade des RAAS mit AT1-Antagonisten oder MR-Antagonisten und einer kardiovaskulären Risikoreduktion bei hypertensiven VF-Patienten. Ebenfalls wurde ein Zusammenhang zwischen einer höheren Anzahl von Schlaganfällen und dem renokardialen Syndrom, klinisch detektierbar durch Proteinurie, beschrieben [91]. Diese Sachverhalte sprechen für ein stark erhöhtes Risiko unter dem Aldosteronexzess beim Conn-Syndrom bei gleichzeitiger Tachyarrhythmia absoluta auch an Schlaganfall zu erkranken. Aus diesem Grund sollte die Behandlung mit Antikoagulanzen wie Kumarinen bei PHA-Patienten und Vorhofflimmern in der Anamnese sorgfältig eruiert werden, da hierdurch mehr Vorteile in der Schlaganfallprävention noch vor Einleitung einer medikamentösen Rhythmuskontrolle vermutet werden [35].

4.4. Therapieeinleitung des PHA: Folgen für die Herzrhythmusstörungen

Das rasche und gute Ansprechen auf die jeweilige passende Therapie beim PHA mittels Adrenalectomie oder Mineralokortikoidantagonisten kann bereits nach einem Jahr Therapie deutlich werden: Eine biochemische und klinische Remission wird anhand der Normalisierung des erhöhten Aldosteron und ARQ und der Reduktion der Blutdruckwerte sichtbar. Diese Veränderungen machen sich auch in der Krankengeschichte anhand des Rückgangs der Komorbiditäten bemerkbar. Neben anderen kardiovaskulären und metabolischen Begleiterkrankungen ist der therapeutische Effekt auch in Bezug auf die Arrhythmien zu verzeichnen: Mulatero et al. beschrieben eine Reduktion der Arrhythmierate von 4,8% auf 3% nach einem medianen Follow-Up von 12 Monaten, während sich kaum Unterschiede in der EH-Vergleichsgruppe detektieren ließen (2,2 vs 2,1%). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Catena et al.: Eine 15%-ige Prävalenz für anhaltende Arrhythmien ging auf 4% innerhalb eines Jahres zurück [25, 28, 41].

Eine derartige Remission konnte auch im eigenen Datensatz ausgemacht werden. Laborchemische und klinische Veränderungen verbesserten das Krankheitsbild auch in Bezug auf die Komorbiditäten ein Jahr nach Einleitung der Therapie. ARQ, Aldosteron, Kalium und Blutdruckwerte rückten weiter in

den Normbereich, ebenso wie die LVH (sichtbar im UKG und EKG mittels LVM-Messung und Sokolov-Lyon-Indices). Einzig das Blutlipidprofil und die Nierenretentionsparameter verschlechterten sich im Verlauf. Bis auf sechs neu diagnostizierte Diabeteskrankheiten kam es nur bei einem Patienten zu neu aufgetretenem Vorhofflimmern. Bei allen bereits bestehenden VF-Patienten konnten in den EKG-Aufzeichnungen keine Episoden der Rhythmusstörung mehr nachgewiesen werden, die Rezidivrate lag also nach einem Jahr bei 0%. Bemerkenswert ist jedoch, dass keine Remission der proarrhythmogenen LVH in dieser Kohorte gemessen wurde, obgleich sie in der Sinusrhythmusgruppe zu verzeichnen war. Weiterhin war in der Gesamtkohorte ein deutlicher Rückgang der supraventrikulären Extrasystolen und Tachykardien sowie ventrikulären Extrasystolen nachweisbar, Sinusarrhythmien änderten sich in ihrer Häufigkeit nicht. Derartige Unterschiede in den Arrhythmieprävalenzen ergaben sich jedoch nicht in der VF-Gruppe.

Von besonderem Interesse sind hierbei nun die Entwicklungen der prädiktiven Marker für die Tachyarrhythmia absoluta: Innerhalb der VF-Gruppe veränderten sich die Nierenwerte nicht, in der SR-Kohorte kam es dagegen sogar zu einer Verschlechterung. Ebenfalls unverändert blieben die Häufigkeiten für Sinusarrhythmien in beiden Gruppen. Ferner ergab sich ein signifikanter Abfall der deutlich erhöhten nächtlichen Blutdruckwerte der VF-Patienten bei Follow-Up. Die mit Arrhythmien in Zusammenhang stehenden verlängerten Intervalle (P-Welle und QTc-Zeit) verzeichneten aber einen signifikanten Rückgang zu physiologischeren Werten. Diesen Unterschied konnte man innerhalb der VF-Kohorte aber nur für das QTc-Intervall berechnen. Dennoch sind diese Parameter in Verbindung mit der derart niedrigen Rezidiv- bzw. Neuerkrankungsrate für Vorhofflimmern im eigenen Datensatz zu sehen [41, 71, 73]. Auch für EH konnten diese Faktoren als prädiktiv für Rezidive der Herzrhythmusstörung ausgemacht werden; eine retrospektive Studie zu diesem Thema entdeckte unter anderem ebenfalls eine verlängerte P-Welle als Marker für ein Wiederauftreten der Rhythmusstörung [92], so dass die hier gemessene Verkürzung als protektiver Faktor angesehen werden kann. Auch wenn die 0%-ige Rezidivrate und die niedrige Neuerkrankungsrate bezeichnend sind, muss man dennoch von absoluten Annahmen absehen, da hierfür weiderholte Nachuntersuchungen nötig wären.

4.5. Die Bedeutung der apparativen Diagnostik in der Detektion von Arrhythmien

Zuletzt bleibt die Notwendigkeit elektrokardiographischer Untersuchungen in der Therapie und Verlaufskontrolle von PHA-Patienten zu klären.

Fraglich ist zunächst, welche Art von EKG bei Diagnosestellung und weiter im Verlauf durchgeführt werden sollte. Ein Ruhe-EKG ist schnell und zentral im jeweiligen Diagnosezentrum praktikabel, allerdings kann es gerade im Bezug auf die Prävalenz von Arrhythmien wenig Auskunft geben: Der Ausschnitt der Rhythmusanalyse ist zeitlich begrenzt und liefert lediglich bei persistierenden Rhythmusstörungen pathologische Ergebnisse. Weiterhin können Hypertrophie-Zeichen, abnormale Intervallzeiten oder pathologische Abweichungen im Lagetyp festgestellt werden, die auch Hinweise auf eine arrhythmogene Neigung beim jeweiligen Patienten geben können.

Für die tatsächliche Rhythmusanalyse von großer Wichtigkeit ist im Anschluss, vor allem bei suspektem Ruhe-EKG, ein Langzeit-EKG: Der Zeitraum ist ausreichend groß, um Abweichungen vom Sinusrhythmus zu detektieren und diese in den Kontext des jeweiligen Tagesabschnitts zu setzen. Der Aufwand der Durchführung ist allerdings sowohl für den Patienten (mehrmalige Vorstellung beim Arzt sowie eine einmalige Alltagsbelastung durch die 24-stündige Analyse), als auch für den Diagnostiker größer und bedarf einer adäquaten Indikation. Durch die deutlich höhere Prävalenz von Arrhythmien wie Vorhofflimmern und dem Auftreten diverser Risikofaktoren im EKG bei PHA-Patienten im vorliegenden Datensatz im Vergleich zu EH ist für die Therapie und die Protektion gegen Komorbiditäten eine ausreichende Indikation für eine Rhythmusanalyse gegeben. Diese wird durch den Rückgang der Arrhythmien bei Follow-Up sowie der Normalisierung von Risikofaktoren wie der Sokolov-Lyon-Indices und erhöhten Intervallzeiten noch unterstrichen.

Neben der tatsächlichen Aufzeichnung von Störungen im Herzrhythmus können beide EKG-Untersuchungen weitere pathologische Veränderungen aufweisen, die Hinweise auf arrhythmische Konditionen beim Patienten geben. Diese sind von besonderem Interesse, falls bei sonst arrhythmischen Episoden genau zum Zeitpunkt der Aufzeichnung keine Arrhythmien auftraten. Dazu gehören Hypertrophie-Zeichen wie ein positiver Sokolov-Lyon-Index, verlängerte QTc-Intervalle im Ruhe-EKG und das vermehrte Auftreten anderer Arrhythmien wie Sinusarrhythmien oder Asystolen bei gleichzeitigem Vorhofflimmern.

5. Limitierungen

Die größte Einschränkung der Studie ergibt sich aus der Tatsache, dass der Vergleich mit EH mittels Angaben aus anderen Publikationen durchgeführt werden musste und nicht anhand einer gematchten Kontrollgruppe erfolgen konnte. Durch diese fehlende Kongruenz in den Basisparametern wie Alter oder Geschlecht sowie in der Datenerhebung verliert die Gegenüberstellung von PHA-Patienten und EH-Patienten an ihrer Wertigkeit.

Zwar ist die Fallzahl mit insgesamt 107 eingeschlossenen Patienten groß genug, um in der Gesamtkohorte statistische Berechnungen anzustellen, aber in Bezug auf einzelne Patientenkollektive innerhalb der Gesamtkohorte wäre eine höhere Stichprobengröße von deutlich mehr Aussagekraft (z.B. innerhalb der VF-Kohorte). Weiterhin gingen einige Patienten (n=60 von 107) innerhalb der Follow-Up-Periode verloren, was besonders zu Einbußen im Datensatz innerhalb des Krankheitsverlauf der VF-Gruppe führte. Die mediane Follow-Up-Periode von nur 1,05 Jahren trug zumindest zu einem vergleichsweise niedrigeren Loss to follow-up bei, allerdings könnte eine dritte Kontrolluntersuchung nach einem größeren Intervall mehr Informationen über das Auftreten und auch das Persistieren von Arrhythmien über die Zeit liefern.

Ein weiterer kontroverser Faktor ist die Aufteilung der Datenerhebung auf zwei Studienzentren: Zum einen ergab sich daraus ein größerer Datensatz und Selektionsbias konnten vermieden werden. Allerdings stellen individuelle Unterschiede in der Dateneingabe durch das geschulte Personal (Studienschwestern oder Doktoranden) sowie systematisierte Unterschiede bei Berechnung von Laborparametern oder in der apparativen Diagnostik einen beachtlichen Nachteil dar. Gerade die Durchführung und Auswertung von UKGs oder EKGs sind stark untersucherabhängig und die Tatsache, dass die Langzeit-EKGs im Münchner Zentrum und jegliche apparative Diagnostik der Berliner Charité ambulant erfolgten, könnte zu bedeutsamen Differenzen im Datensatz führen. Derartige Unterschiede sind aber nicht nur vom Untersucher abhängig, sondern ergaben sich auch aufgrund von subjektiven Angaben der Patienten über die eigene Krankengeschichte in der Anamnese und müssen innerhalb der Auswertung der Komorbiditäten miteinbezogen werden.

6. Zusammenfassung

Der primäre Hyperaldosteronismus als häufigste Ursache eines sekundären Hypertonus führt durch seinen exzessiven Aldosteronüberschuss nicht nur zu gravierenden Blutdruckwerten sondern auch zu einer im Vergleich zum EH deutlich erhöhten Komorbiditätsrate. Unerkannt geht die Erkrankung deshalb mit einer schlechten Prognose einher, frühzeitig entdeckt ist diese endokrine Störung mit der adäquaten Therapie heilbar und der Umfang der Begleiterkrankungen reduzierbar. Die vorliegende Arbeit hat es sich zum Ziel gemacht, einen Überblick über die Prävalenz von kardialen Arrhythmien (insbesondere Vorhofflimmern) bei PHA-Patienten und deren Verlauf nach therapeutischer Einstellung zu geben sowie mögliche prädiktive Marker für die Entwicklung von Arrhythmien zu detektieren.

Insgesamt wurden 107 Patienten mit zur Erstuntersuchung zeitgleich diagnostiziertem PHA (69 APA-Patienten, 38 IHA-Patienten) in die Arbeit eingeschlossen. Bereits in der Anamnese gaben 7,5% der Patienten an, in der Vorgeschichte bereits an Vorhofflimmern erkrankt zu sein, im LZ-EKG kam es dann bei 12,1% zu intermittierenden Episoden dieser Rhythmusstörung, 15,0% litten weiter an episodischen Sinusarrhythmien, 30,8% an Asystolen (andere Arrhythmien: SVT: 30,8%, SVES: 93,5%, VES: 79,2%, VT: 10,3%; siehe Tabelle 10). Bei Gegenüberstellung der beiden Subtypen fiel auch in Bezug auf die Herzrhythmusstörungen das gravierendere Ausmaß der Erkrankung bei Adenomerkrankung auf: Bereits vor Diagnosestellung gaben 11,8% der APA-Patienten Vorhofflimmern als Vorerkrankung an, aber 0% der IHA-Patienten ($p=0,028$). Im LZ-EKG litt ein APA-Patient an chronischem Vorhofflimmern als dominierender Rhythmus (IHA: 0%), 14,5% an intermittierenden Episoden (IHA: 7,9%), während sich andere Arrhythmien in ihrer Häufigkeit kaum unterschieden.

Um den Krankheitsverlauf zu überprüfen, wurden die Patienten nach einem medianen Intervall von 1,05 Jahren zu einer Follow-Up-Untersuchung geladen. Neben der biochemischen und klinischen Remission des PHA konnte auch bei den kardialen Arrhythmien (VF, SVES, SVT, VES, VT, AS etc.) ein Rückgang dokumentiert werden: Bei allen Patienten mit Vorhofflimmern bei der Erstuntersuchung sistierte die Rhythmusstörung bei Follow-Up (0% Vorhofflimmern-Rezidivrate), ohne dass es signifikante Unterschiede in einer antiarrhythmischen Therapie (β -Blocker und Verapamil) zwischen der VF- und der SR-Gruppe gab, bei keinem Probanden kam es zu neu aufgetretenen Flimmer-Episoden, lediglich das Auftreten der Sinusarrhythmien blieb unverändert.

Hinweise auf eine mögliche Entwicklung von Vorhofflimmern könnten folgende signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit Sinusrhythmus und den an Vorhofflimmern Erkrankten geben: PHA vom Adenomtyp ($p=0,046$), höheres Alter (57,1 vs. 47,6 Jahre, $p=0,007$), Dauer des

Bluthochdrucks (179 vs. 146/92 mmHg, p=0,000), höherer nächtlicher Blutdruck (146/92 vs. 138/87 mmHg, p=0,044 und 0,045), erhöhte Nierenretentionsparameter (Serum-Kreatinin=0,9 vs. 0,8mg/dl und GFR=78,5 vs. 88,7ml/min , p*=0,000 bzw. 0,013), Schlaganfall als Begleiterkrankung (p*=0,009) sowie Sinusarrhythmien im 24h-EKG (p=0,014). Nicht signifikante, aber dennoch deutliche Unterschiede ergaben sich für linksventrikuläre Hypertrophie, verlängertes QTc-Intervall und Pausen in den EKG-Messungen.

Bei Betrachtung der eigenen Studienergebnisse scheint bei Diagnose des PHA aufgrund des gesichert hohen arrhythmischen Potenzials dieser Erkrankung zur umfassenden Betreuung dieser Patienten neben der ursächlichen Therapie auch die konsequente kardiologische Kontrolle mittels UKG, Ruhe- und Langzeit-EKG indiziert zu sein, um das Arrhythmie-Risikoprofil der einzelnen Patienten zu erfassen und eventuell bereits entwickelte Arrhythmien zu diagnostizieren.

7.Ausblick

Das im Vergleich zum EH höhere kardiovaskuläre Risiko wird wesentlich durch den unabhängigen Faktor der LVH beeinflusst: LVH erhöht nicht nur die Wahrscheinlichkeit für die Tachyarrhythmia absoluta sondern auch für ventrikuläre Arrhythmien mit konsekutivem plötzlichen Herztod [70]. Mehrere experimentelle und klinische Studien beschreiben einen antiarrhythmischen Effekt durch die Hypertonie-Behandlung mittels Blockade des gleichzeitig überaktivierten RAAS (ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten) für EH; der positive Einfluss aus antihypertensiven Präparatkombinationen, die nicht nur Blutdruck-regulierend sondern auch zu LVH-Regression führen, scheint ein wesentlicher Bestandteil in der Vorhofflimmern-Prävention zu sein [35]. Allerdings ist die Datenlage zur Behandlung mit MR-Antagonisten unter EH-Patienten lückenhaft, obgleich hier ebenfalls positive Effekte vermutet werden. So könnte auch beim PHA die präventive Therapie von Rhythmusstörungen ergänzt durch eine geeignete medikamentöse RAAS-Blockade Bestandteil künftiger klinischer Forschung sein, um so das durch Arrhythmien gesteigerte Komorbiditäts- und Mortalitätsrisiko dieser Patientengruppe zu limitieren.

Weiterhin rückt gerade Vorhofflimmern bei PHA-Patienten aufgrund seiner Häufigkeit und schwerwiegenden Folgeerkrankungen auch in Zukunft mehr in den Fokus der Forschung: 2013 wurde das Rationale zu einer groß angelegten italienischen Studie (PAPPHY-Studie) veröffentlicht, welche die Prävalenz und Prognose von Vorhofflimmern und –Flattern und deren Einflussfaktoren mit einer hypertensiven Vergleichskohorte untersucht [49]. Das prospektive und kontrollierte Studiendesign

des PAPPHY-Projekts könnte eine wünschenswerte Bestätigung sowie eine Erweiterung der aus dem vorliegenden Datensatz abgeleiteten Hypothesen darstellen, was die Therapie und Betreuung der PHA-Patienten in klinisch relevanten Punkten ergänzen könnte.

8. Anhang

8.1. Krankheitsverlauf in der VF-Gruppe: EKG-Messungen

(n=7)	V1 (n=7)	V2 (n=4)	p
HF (/min)	69 (57;78) (n=7)	79 (72,3;85,8) (n=4)	0,285
HF-Tendenz			-
Bradykard	2 (28,6%)	3 (75,0%)	
NF	5 (71,4%)	0 (0%)	
Tachykard	0 (0%) (n=7)	1 (25,0%) (n=4)	
SR	7 (100%)	4 (100%)	-
VF	0 (0%) (n=7)	0 (0%) (n=4)	
iVF	6 (85,7%) (n=7)	0 (0%) (n=4)	0,125
Sinus-AR	0 (0%) (n=7)	0 (0%) (n=4)	-
Pausen >1500ms	4 (57,1%) (n=7)	0 (0%) (n=4)	0,500
Anzahl der Pausen	170,5 (19,8;678,3) (n=4 von 4)	0 (n=4)	-
SVT	3 (42,9%) (n=7)	0 (n=4)	0,250
SVES	7 (100%) (n=7)	3 (75%) (n=4)	0,500
VES	37 (84,1%) (n=7)	3 (75%) (n=4)	0,500
Couplets	2 (28,6%) (n=7)	0 (n=4)	0,500
na-VT	1 (14,3%) (n=7)	0 (n=4)	1,000
Block	0 (0%) (n=7)	0 (0%) (n=4)	-

Tabelle 30: VF- V1 vs. V2: 24h-EKG

HF = gemittelte Herzfrequenz über 24h [/min]; HF-Tendenz = überwiegende Herzfrequenz; NF = normofrequent; Bradykard = HF<60/min; Tachykard = HF≥85/min, SR = überwiegend Sinusrhythmus; VF = anhaltendes Vorhofflimmern; iVF = intermittierendes Vorhofflimmern; Sinus-AR = Sinusarrhythmien; SVT = supraventrikuläre Tachykardien; HA/Längste SVT = Herzaktionen während der längsten SVT; SVES = supraventrikuläre Extrasystolen; Max. SVES/h = maximale Anzahl von SVES pro Stunde; VES = ventrikuläre Extrasystolen; Max. VES/h = maximale Anzahl von VES pro Stunde; na-VT = nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien (<30sec); SB = Schenkelblock; AV-Block = atrioventrikulärer Block. Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert.

	V1 (n=7)	V2 (n=6)	p
HF (/min)	68 (57;74) (n=7)	65 (59,8;72,3) (n=6)	0,345
Rhythmus			-
SR	7 (100%)	6 (100%)	
VF	0 (0%)	0 (0%)	
SM	0 (0%) (n=7)	0 (0%) (n=6)	
Lagetyp			-
IT	1 (14,3%)	2 (33,3%)	
ST	1 (14,3%)	0 (0%)	
LT	3 (42,9%)	2 (33,3%)	
ÜLT	2 (28,6%) (n=7)	2 (33,3%) (n=6)	
SLI > 3,5mV	0 (0%) (n=7)	0 (0%) (n=6)	-
P-Welle (ms)	122 (114;130) (n=7)	118 (102;127) (n=6)	0,345
QRS-Komplex (ms)	110 (106;116) (n=7)	112 (105;116) (n=6)	0,336
PQ-Intervall (ms)	160 (152;192) (n=7)	167 (137;167) (n=6)	0,600
QT-Intervall (ms)	412 (408;450) (n=7)	425 (382;444) (n=4 von 6)	0,854
QTc-Intervall (ms)	435 (418;462) (n=7)	421 (404;437) (n=6)	0,028
Pathol. R/S-Umschlag	5 (71,4%) (n=7)	3 (50,0%) (n=6)	1,000
S-Persistenz bis V6	3 (42,9%) (n=7)	2 (33,3%) (n=6)	1,000
Pathol. R-Progression	4 (57,1%) (n=7)	2 (33,3%) (n=6)	0,500
Block	2 (28,6%) (n=7)	3 (50,0%) (n=6)	1,000
Block Typ			-
AV-Block	0 (0%)	1 (33,3%)	
LSB	2 (100%)	1 (33,3%)	
RSB	0 (0%) (n=2 von 2)	1 (33,3%) (n=3 von 3)	

Tabelle 31: VF - V1 vs. V2: Ruhe-EKG

HF = Herzfrequenz /min; SR = Sinusrhythmus; VF = Vorhofflimmern; SM = Schrittmacher; IT = Indifferenztyp; ST = Steiltyp; LT = Linkstyp; ÜLT = überdrehter Linkstyp; SLI = Sokolow-Lyon-Index; Pathol. R/S-Umschlag = R/S-Umschlag nicht in Ableitung V3-4; Pathol. R-Progression = R-Progression Richtung V6 verschoben; AV-Block = atrioventrikulärer Block; LSB = Linksschenkelblock; RSB = Rechtsschenkelblock; SB = Schenkelblock. Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert.

9. Literaturverzeichnis

1. Vos, T., et al., *Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet, 2012. **380**(9859): p. 2163-96.
2. Hannemann, A. and H. Wallaschofski, *Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies--a review of the current literature*. Horm Metab Res, 2012. **44**(3): p. 157-62.
3. Rossi, G.P., et al., *A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(11): p. 2293-300.
4. Padfield, P.L., *Primary aldosteronism, a common entity? the myth persists*. J Hum Hypertens, 2002. **16**(3): p. 159-62.
5. Connell, J.M., et al., *A lifetime of aldosterone excess: long-term consequences of altered regulation of aldosterone production for cardiovascular function*. Endocr Rev, 2008. **29**(2): p. 133-54.
6. Struthers, A.D. and T.M. MacDonald, *Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention*. Cardiovasc Res, 2004. **61**(4): p. 663-70.
7. Geering, K., et al., *FXYP proteins: new tissue- and isoform-specific regulators of Na,K-ATPase*. Ann N Y Acad Sci, 2003. **986**: p. 388-94.
8. Brown, N.J., *Aldosterone and end-organ damage*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2005. **14**(3): p. 235-41.
9. Jansen, P.M., et al., *Aldosterone-to-renin ratio as a screening test for primary aldosteronism--the Dutch ARRAT Study*. Neth J Med, 2008. **66**(5): p. 220-8.
10. Schirpenbach, C., et al., *The diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism in Germany: results on 555 patients from the German Conn Registry*. Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(18): p. 305-11.
11. Stimpel, M., *Arterielle Hypertonie: Differentialdiagnose und -therapie*. 2013: Steinkopff.
12. Monticone, S., et al., *Primary aldosteronism: who should be screened?* Horm Metab Res, 2012. **44**(3): p. 163-9.
13. Mysliwiec, J. and M. Gorska, *Primary aldosteronism: a common and important problem. A practical guide to the diagnosis and treatment*. Endokrynol Pol, 2012. **63**(4): p. 324-36.
14. Mulatero, P., et al., *Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism*. Hypertension, 2002. **40**(6): p. 897-902.
15. Schwartz, G.L. and S.T. Turner, *Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity*. Clin Chem, 2005. **51**(2): p. 386-94.
16. Salva, M., M.V. Cicala, and F. Mantero, *Primary aldosteronism: the role of confirmatory tests*. Horm Metab Res, 2012. **44**(3): p. 177-80.
17. Mulatero, P., et al., *Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(4): p. 1366-71.
18. Carter, Y., et al., *Persistent hypertension after adrenalectomy for an aldosterone-producing adenoma: weight as a critical prognostic factor for aldosterone's lasting effect on the cardiac and vascular systems*. J Surg Res, 2012. **177**(2): p. 241-7.
19. Steichen, O., et al., *Outcomes of adrenalectomy in patients with unilateral primary aldosteronism: a review*. Horm Metab Res, 2012. **44**(3): p. 221-7.
20. Fischer, E., et al., *Prolonged zona glomerulosa insufficiency causing hyperkalemia in primary aldosteronism after adrenalectomy*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(11): p. 3965-73.
21. Allolio, B. and H.M. Schulte, *Praktische Endokrinologie*. 2011: Elsevier Health Sciences Germany.

22. Fallo, F., et al., *Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(2): p. 454-9.
23. Reincke, M., et al., *Is primary aldosteronism associated with diabetes mellitus? Results of the German Conn's Registry*. Horm Metab Res, 2010. **42**(6): p. 435-9.
24. Apostolopoulou, K., et al., *Gender differences in anxiety and depressive symptoms in patients with primary hyperaldosteronism: A cross-sectional study*. World J Biol Psychiatry, 2012.
25. Catena, C., et al., *Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism*. Hypertension, 2007. **50**(5): p. 911-8.
26. Reincke, M., et al., *Observational study mortality in treated primary aldosteronism: the German Conn's registry*. Hypertension, 2012. **60**(3): p. 618-24.
27. !!! INVALID CITATION !!!
28. Catena, C., et al., *Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment*. Arch Intern Med, 2008. **168**(1): p. 80-5.
29. Born-Frontsberg, E., et al., *Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(4): p. 1125-30.
30. Quinkler, M., E. Born-Frontsberg, and V.G. Fourkiotis, *Comorbidities in primary aldosteronism*. Horm Metab Res, 2010. **42**(6): p. 429-34.
31. Turchi, F., et al., *Primary aldosteronism and essential hypertension: assessment of cardiovascular risk at diagnosis and after treatment*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2014. **24**(5): p. 476-82.
32. Born-Frontsberg, E., et al., *Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(4): p. 1125-30.
33. Beuckelmann, D.J., et al., *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen GefäÙe*. 2013: Springer Berlin Heidelberg.
34. Hoffmann, B.A., et al., *Checkliste EKG*. 2014: Thieme.
35. Yiu, K.H. and H.F. Tse, *Hypertension and cardiac arrhythmias: a review of the epidemiology, pathophysiology and clinical implications*. J Hum Hypertens, 2008. **22**(6): p. 380-8.
36. Rocha, R. and C.T. Stier, Jr., *Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissues*. Trends Endocrinol Metab, 2001. **12**(7): p. 308-14.
37. Rios-Perez, E.B., et al., *Chronic atrial ionic remodeling by aldosterone: potentiation of L-type Ca²⁺ channels and its arrhythmogenic significance*. Pflugers Arch, 2016. **468**(11-12): p. 1823-1835.
38. Reil, J.C., et al., *Aldosterone promotes atrial fibrillation*. Eur Heart J, 2012. **33**(16): p. 2098-108.
39. Deshmukh, P.A., et al., *Spiroinolactone prevents the inducibility of ventricular tachyarrhythmia in rats with aldosteronism*. J Cardiovasc Pharmacol, 2011. **58**(5): p. 487-91.
40. Porodko, M., J. Auer, and B. Eber, *Conn's syndrome and atrial fibrillation*. The Lancet. **357**(9264): p. 1293-1294.
41. Mulatero, P., et al., *Long-term Cardio- and Cerebro-Vascular Events in Patients with Primary Aldosteronism*. J Clin Endocrinol Metab, 2013.
42. Milliez, P., et al., *Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism*. J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(8): p. 1243-8.
43. Savard, S., et al., *Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study*. Hypertension, 2013. **62**(2): p. 331-6.
44. Watson, T., et al., *Atrial fibrillation in primary aldosteronism*. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2009. **10**(4): p. 190-4.
45. Abdo, A., R.A. Bebb, and G.E. Wilkins, *Ventricular fibrillation: an extreme presentation of primary hyperaldosteronism*. Can J Cardiol, 1999. **15**(3): p. 347-8.
46. Zelinka, T., et al., *Life-threatening arrhythmia caused by primary aldosteronism*. Med Sci Monit, 2009. **15**(12): p. Cs174-7.

47. Korzets, A., Y. Ori, and M. Herman, *Serum potassium levels and atrial fibrillation in haemodialysis patients*. *Nephrol Dial Transplant*, 2001. **16**(5): p. 1090.
48. Emara, M.K. and A.M. Saadet, *Transient atrial fibrillation in hypertensive patients with thiazide induced hypokalaemia*. *Postgrad Med J*, 1986. **62**(734): p. 1125-7.
49. Rossi, G.P., et al., *Prospective appraisal of the prevalence of primary aldosteronism in hypertensive patients presenting with atrial flutter or fibrillation (PAPPHY Study): rationale and study design*. *J Hum Hypertens*, 2013. **27**(3): p. 158-63.
50. Ramirez, F.J.A., et al., *Effect of Spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy*. *American Journal of Cardiology*. **85**(10): p. 1207-1211.
51. Yee, K.-M., S.D. Pringle, and A.D. Struthers, *Circadian variation in the effects of aldosterone blockade on heart rate variability and QT dispersion in congestive heart failure*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2001. **37**(7): p. 1800-1807.
52. Healey, J.S., C.A. Morillo, and S.J. Connolly, *Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation and cardiac remodeling*. *Current Opinion in Cardiology*, 2005. **20**(1): p. 31-37.
53. Healey, J.S., et al., *Prevention of Atrial Fibrillation With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Meta-Analysis*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005. **45**(11): p. 1832-1839.
54. Dabrowski, R. and H. Szwed, *Antiarrhythmic potential of aldosterone antagonists in atrial fibrillation*. *Cardiol J*, 2012. **19**(3): p. 223-9.
55. Yildirim, A., M.K. Batur, and A. Oto, *Hypertension and arrhythmia: blood pressure control and beyond*. *Europace*, 2002. **4**(2): p. 175-82.
56. Calhoun, D.A., et al., *Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort*. *Hypertension*, 2014. **63**(3): p. 451-8.
57. Kannel, W.B., D. McGee, and T. Gordon, *A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study*. *Am J Cardiol*, 1976. **38**(1): p. 46-51.
58. Grundy, S.M., et al., *Cardiovascular risk assessment based on US cohort studies: findings from a National Heart, Lung, and Blood institute workshop*. *Circulation*, 2001. **104**(4): p. 491-6.
59. Heeringa, J., et al., *Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study*. *European Heart Journal*, 2006. **27**(8): p. 949-953.
60. Kannel, W.B., et al., *Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates*. *Am J Cardiol*, 1998. **82**(8A): p. 2N-9N.
61. Lloyd-Jones, D.M., et al., *Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 2004. **110**(9): p. 1042-6.
62. Verdecchia, P., et al., *Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome*. *Hypertension*, 2003. **41**(2): p. 218-23.
63. Kannel, W.B., et al., *Epidemiologic Features of Chronic Atrial Fibrillation*. *New England Journal of Medicine*, 1982. **306**(17): p. 1018-1022.
64. Katrin Janhsen, H.S.u.A.S., *Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 43 Hypertonie, in Gesundheitsberichterstattung des Bundes*,. 2008, Robert-Koch-Institut: Berlin.
65. Levy, D., et al., *Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study*. *Am J Cardiol*, 1987. **60**(7): p. 560-5.
66. McLenachan, J.M., et al., *Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy*. *N Engl J Med*, 1987. **317**(13): p. 787-92.
67. Kornelius, E., et al., *Torsade de pointes--a rare presentation of primary hyperaldosteronism*. *Am J Emerg Med*, 2012. **30**(1): p. 257.e5-7.
68. Furukawa, A., et al., *[Primary aldosteronism with ventricular fibrillation: a case report]*. *J Cardiol*, 2007. **50**(1): p. 77-82.
69. Delgado, Y., et al., *Ventricular fibrillation as the first manifestation of primary hyperaldosteronism*. *Bol Asoc Med P R*, 2006. **98**(4): p. 258-62.
70. Bikkina, M., M.G. Larson, and D. Levy, *Asymptomatic ventricular arrhythmias and mortality risk in subjects with left ventricular hypertrophy*. *J Am Coll Cardiol*, 1993. **22**(4): p. 1111-6.

71. Ciobanu, A., et al., *Dispersion of ventricular repolarization in relation to cardiovascular risk factors in hypertension*. J Med Life, 2014. **7**(4): p. 545-50.
72. Krahn, A.D., et al., *The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study*. Am J Med, 1995. **98**(5): p. 476-84.
73. Ciaroni, S., L. Cuenoud, and A. Bloch, *Clinical study to investigate the predictive parameters for the onset of atrial fibrillation in patients with essential hypertension*. American Heart Journal, 2000. **139**(5): p. 814-819.
74. Ijiri, H., et al., *Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in dipper and nondipper patients with essential hypertension*. Jpn Circ J, 2000. **64**(7): p. 499-504.
75. Aytemir, K., et al., *P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation*. Pacing Clin Electrophysiol, 2000. **23**(7): p. 1109-12.
76. Chamberlain, A.M., et al., *A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study)*. Am J Cardiol, 2011. **107**(1): p. 85-91.
77. Messerli, F.H., et al., *Hypertension and sudden death. Increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy*. Am J Med, 1984. **77**(1): p. 18-22.
78. Catena, C., et al., *Aldosterone and the heart: still an unresolved issue?* Front Endocrinol (Lausanne), 2014. **5**: p. 168.
79. Brown, N., et al., *Risk scores based on self-reported or available clinical data to detect undiagnosed type 2 diabetes: a systematic review*. Diabetes Res Clin Pract, 2012. **98**(3): p. 369-85.
80. Iguchi, Y., et al., *Relation of Atrial Fibrillation to Glomerular Filtration Rate*. American Journal of Cardiology. **102**(8): p. 1056-1059.
81. Watanabe, H., et al., *Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study*. Am Heart J, 2009. **158**(4): p. 629-36.
82. Soliman, E.Z., et al., *Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC)*. American Heart Journal. **159**(6): p. 1102-1107.
83. Gai, J.J., et al., *[Correlation of heart and kidney biomarkers to the pathogenesis of cardiorenal syndrome]*. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2010. **30**(5): p. 1122-6.
84. Okin, P.M., et al., *Incidence of atrial fibrillation in relation to changing heart rate over time in hypertensive patients: the LIFE study*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2008. **1**(5): p. 337-43.
85. Maule, S., et al., *Ventricular repolarization before and after treatment in patients with secondary hypertension due to renal-artery stenosis and primary aldosteronism*. Hypertens Res, 2011. **34**(10): p. 1078-81.
86. Benjamin, E.J., et al., *Prevention of atrial fibrillation: report from a national heart, lung, and blood institute workshop*. Circulation, 2009. **119**(4): p. 606-18.
87. Romero, J.R. and P.A. Wolf, *Epidemiology of Stroke: Legacy of the Framingham Heart Study*. Glob Heart, 2013. **8**(1): p. 67-75.
88. Healey, J.S., et al., *Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke*. N Engl J Med, 2012. **366**(2): p. 120-9.
89. Kreuzer, J., *Update on anti-coagulation in atrial fibrillation*. QJM, 2011. **104**(9): p. 747-760.
90. Berjon Reyero, J., F. Olaz Preciado, and E. de los Arcos Lage, *[Epidemiology, risk factors, and pathogeny of atrial fibrillation and atrial flutter]*. Rev Esp Cardiol, 1996. **49 Suppl 2**: p. 1-7.
91. Nishimura, M., et al., *Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism*. American Journal of Kidney Diseases. **33**(2): p. 261-266.
92. Ma, X., X. Zhang, and W. Guo, *Factors to predict recurrence of atrial fibrillation in patients with hypertension*. Clin Cardiol, 2009. **32**(5): p. 264-8.

10. Danksagung

Zu allererst bedanke ich mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater Herr Prof. Reincke für die Vergabe der Arbeit sowie für die stets freundliche, flexible und hilfreiche Unterstützung sowohl bei dieser Arbeit als auch bei meiner klinischen Studie zur „Prävalenz und Prognose des primären Hyperaldosteronismus in der Primärversorgung“ (4P-Protokoll).

Besonderer Dank gilt dabei meiner Betreuerin Frau Dr. Evelyn Asbach: Jegliche Thematik wurde immer mit wirklich konstruktiven Vorschlägen, viel Geduld und großem Engagement behandelt, ohne dass ich mich jemals meiner Selbstständigkeit beraubt gefühlt hätte. Ich danke ihr für ihre unkomplizierte Unterstützung und die freundschaftlichen Gespräche.

Desweiteren möchte ich mich bei den lieben Studienschwestern Susanne Schmid, Friederike Konrad, Nina Nirschl und Gabriele Breu ganz herzlich für die Unterstützung bedanken. Zu jeder Tageszeit waren alle immer hilfsbereit, geduldig und so warmherzig, dass man sich in dem kleinen Gartenhaus in der Ziemssenstraße zu Hause fühlen konnte.

Außerdem danke ich Frau Dr. Anna Riester für die immer schnelle und tatkräftige Problemlösung und Herrn Dr. Anton Köhler für die fachliche und konstruktive Mitkorrektur.

Auch meine beiden Mitdoktorandinnen liegen mir besonders am Herzen: Ich danke Yolande Gravot für die stets lustige und loyale Kongressbegleitung und Margarete Bekeran für die Freundschaft, die weit über die Promotionsthematik hinaus geht, aber dadurch wieder neu aufgeflammt ist.

Zu guter Letzt: Ich danke meinen Eltern, die mich selbstverständlich nicht nur im Rahmen der Doktorarbeit, sondern mich in jeglicher Lebenslage bedingungslos, liebevoll, auf allen Ebenen und über die Maßen großzügig unterstützen. Ich danke meiner Schwester Isabelle, die trotz der Entfernung für immer meine Seelenverwandte und mein Vor- und Spiegelbild bleibt. Und ich danke meinem Partner Gregor, zu dem ich nach allen Herausforderungen immer nach Hause kommen kann. Euer Rückhalt ist meine ganze Welt.

11. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Antonia Kellnar, geb. am 30.08.1990 in München, erkläre hiermit an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema *„Kardiale Arrhythmien im Langzeit-EKG bei Patienten mit primären Hyperaldosteronismus: Ergebnisse des deutschen Conn-Registers“* selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

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

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

München, 25.01.2018

Antonia Kellnar