

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

Vorstand: Prof. Dr. Martin Reincke



## **Einfluss der antihypertensiven Medikation auf die Screening-Parameter bei Patienten mit und ohne primären Hyperaldosteronismus**

Dissertation

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

vorgelegt von

Yolande van Delden

aus München

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

**Berichterstatter:** Prof. Dr. Martin Reincke

**Mitberichterstatter:** Prof. Dr. Stefan Bornstein

**Mitbetreuung durch  
die promovierte Mitarbeiterin:** Dr. Anna Riester

**Dekan:** Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

**Tag der mündlichen Prüfung:** 15.04.2021

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>6</b>
<b>Tabellen .....</b>	<b>6</b>
<b>Abbildungen .....</b>	<b>8</b>
<b>I Einleitung .....</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Der primäre Hyperaldosteronismus .....</b>	<b>10</b>
1.1.1 Definitionen.....	10
1.1.2 Symptome und Langzeitfolgen.....	10
1.1.3 Unterformen und Therapie .....	11
<b>1.2 Diagnostik .....</b>	<b>12</b>
1.2.1 Screening-Methode: der Aldosteron-Renin-Quotient .....	12
1.2.2 Niedrig-Renin Hypertonie.....	13
1.2.3 ARQ-beeinflussende Faktoren.....	13
1.2.4 Diagnostisches Verfahren.....	15
<b>1.3 Hypothese der Doktorarbeit .....</b>	<b>17</b>
<b>II Materialien und Methoden .....</b>	<b>19</b>
<b>2.1 Das deutsche Conn-Register - Else Kröner-Fresenius Hyperaldosteronismus-Register .....</b>	<b>19</b>
<b>2.2 Patienten .....</b>	<b>19</b>
<b>2.3 Design .....</b>	<b>20</b>
<b>2.4 Klinische und biochemische Messungen .....</b>	<b>22</b>
<b>2.5 Statistische Analyse .....</b>	<b>24</b>
<b>III Ergebnisse .....</b>	<b>26</b>
<b>3.1 Übersicht des Patientenkollektives .....</b>	<b>26</b>
3.1.1 Patientencharakteristika .....	26
3.1.2 Medikamenteneinnahme.....	28

---

<b>3.2</b>	<b>Beschreibung der ARQ-Ergebnisse .....</b>	<b>30</b>
3.2.1	ARQ-Erstbestimmung .....	30
3.2.2	Vergleich mit der standardisierten zweiten ARQ-Messung .....	32
<b>3.3</b>	<b>Der Aldosteron-Renin-Quotient .....</b>	<b>35</b>
3.3.1	ARQ Stabilität .....	35
3.3.2	Absolute Differenz der Laborwerte vor und nach Umstellung der antihypertensiven Medikation .....	36
3.3.3	Sensitivität und Spezifität des ARQ .....	39
3.3.4	ROC-Analyse .....	40
3.3.5	Überlegung eines neuen Grenzwertes .....	40
<b>3.4</b>	<b>Einfluss der Medikamentengruppen auf den ARQ .....</b>	<b>41</b>
<b>IV</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>43</b>
<b>4.1</b>	<b>Ziel der Arbeit .....</b>	<b>43</b>
<b>4.2</b>	<b>Vor- und Nachteile des Studiendesigns .....</b>	<b>43</b>
4.2.1	Münchener Zentrum des deutschen Conn-Registers - Else Kröner-Fresenius Hyperaldosteronismus-Register .....	43
4.2.2	Essentielle Hypertonie - Vergleichsgruppe .....	44
<b>4.3</b>	<b>Einfluss weiterer Faktoren .....</b>	<b>44</b>
4.3.1	Medikation .....	44
4.3.2	Tageszeit .....	45
4.3.3	Geschlecht und Alter .....	45
4.3.4	Natrium- und Kalium-Konzentrationen im Blut .....	45
<b>4.4</b>	<b>Assay und Grenzwerte .....</b>	<b>46</b>
4.4.1	Assay .....	46
4.4.2	Ausreißer .....	46
4.4.3	Grenzwerte und Niedrig-Renin Hypertonie .....	47
<b>4.5</b>	<b>Mögliche Konsequenzen der Studie für die Praxis .....</b>	<b>47</b>
<b>V</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>49</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>51</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>56</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>57</b>

---

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ACE-Hemmer</b>	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer
<b>ACTH</b>	Adrenocorticotropes Hormon
<b>AHM</b>	Antihypertensive Medikation
<b>APA</b>	Aldosteron-produzierendes Adenom
<b>ARB</b>	Angiotensin Rezeptor Blocker
<b>ARQ</b>	Aldosteron-Renin-Quotient
<b>AUC</b>	Area under the curve
<b>BAH</b>	Bilaterale Nebennierenhyperplasie (bilateral adrenal hyperplasia)
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>CRF</b>	Case Report Form
<b>DDD</b>	Defined Daily Dose
<b>DHP</b>	Calciumrezeptor-Blocker vom Dihydropyridin Typ
<b>EH</b>	Essentielle Hypertonie
<b>ENS@T</b>	European Network for the Study of Adrenal Tumours
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>FN</b>	Falsch negativ
<b>FP</b>	Falsch positiv
<b>IQR</b>	Interquartilsabstand
<b>LRH</b>	Niedrig-Renin Hypertonie
<b>MRA</b>	Mineralocorticoid-Rezeptor Antagonist
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>Mephisto</b>	<b>M</b> ulticenter <b>E</b> valuation of <b>P</b> rimärer <b>H</b> yperaldosteronismus <b>D</b> iagnostic <b>T</b> esting, <b>S</b> ubdifferentiation, <b>T</b> herapy, <b>O</b> utcome and <b>G</b> enetics
<b>NDHP</b>	Calcium-Antagonisten des Nicht-Dihydropyridin Typs
<b>n.s.</b>	Nicht signifikant
<b>NSAR</b>	Nichtsteroidale Antirheumatika
<b>PA</b>	Primärer Hyperaldosteronismus
<b>RAAS</b>	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
<b>ROC</b>	Receiver Operating Characteristic
<b>RR</b>	Blutdruck nach Riva-Rocci
<b>SOP</b>	Standard Operation Procedure
<b>SSRI</b>	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

---

## Abbildungsverzeichnis

### Tabellen

Tabelle 1: Einteilung der Schweregrade der arteriellen Hypertonie entsprechend der Leitlinien der „European Society of Cardiology“ (ESC) von 2013 (2).....	10
Tabelle 2: Beeinflussung des Aldosterons, Renins und Aldosteron-Renin-Quotients (ARQ) in Abhängigkeit von der Medikamentengruppe und von anderen Einflussfaktoren (13).....	15
Tabelle 3: Medikamenten-Gruppen mit minimalem Einfluss auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) bzw. Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) und die jeweiligen Wirkstoffe mit täglicher Standarddosis (DDD) (40).....	23
Tabelle 4: Medikamenten-Gruppen mit geringem oder mäßigem Einfluss auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) bzw. Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) und die jeweiligen Wirkstoffe mit täglicher Standarddosis (DDD) (40).....	24
Tabelle 5: Medikamenten-Gruppen mit deutlichem Einfluss auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) bzw. Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) und die jeweiligen Wirkstoffe mit täglicher Standarddosis (DDD) (40).....	24
Tabelle 6: Übersicht der Charakteristika des eingeschlossenen Patientenkollektivs für essentielle Hypertonie (EH) und primären Hyperaldosteronismus (PA) sowie vor und nach Umstellung der Medikation. ....	27
Tabelle 7: Vergleich der Laborwerte des eingeschlossenen Patientenkollektivs vor und nach Umstellung der Medikation. ....	27
Tabelle 8: Medianwerte und IQR der Aldosteron- und Renin-Konzentration sowie des ARQ vor Umstellung der Medikation beim gesamten eingeschlossenen Patientenkollektiv bei EH- und PA-Patienten. ....	31
Tabelle 9: Aldosteron- und Renin- Konzentrationen im Serum sowie ARQ vor und nach Umstellung der Medikation bei dem Gesamtkollektiv, bei EH- und PA-Patienten. ....	33
Tabelle 10: Ergebnisse der Screenings- und Bestätigungs- ARQ bei Patienten ohne Medikamente oder mit gleichbleibender Medikation. ....	35
Tabelle 11: Median der Differenz ( $\Delta$ ) zwischen die ARQ-Werte bei Patienten mit oder ohne Umstellung von Medikamenten.. ....	37

---

Tabelle 12: Berechnung der Sensitivität und Spezifität des ARQ (Cut-off Wert: ARQ > 12 ng/mU und Aldosteron > 50 ng/l) vor Umstellung der AHM mit allen eingeschlossenen Patienten und mit Untertrennung der Ergebnisse für Patienten mit APA und BAH.....	39
Tabelle 13: Berechnung der Sensitivität und Spezifität des ARQ (Cut-off Wert: ARQ > 12 ng/mU und Aldosteron > 50 ng/l) nach Umstellung der AHM mit allen eingeschlossenen Patienten und mit Untertrennung der Ergebnisse für Patienten mit APA und BAH.....	39
Tabelle 14: Vergleich der Sensitivität und Spezifität des Aldosteron-Renin-Quotients (ARQ) vor und nach Umstellung der Medikation mit Cut-off Werten von 10 und 12 ng/mU.....	41
Tabelle 15: Einfluss von fünf Medikamentengruppen auf das Aldosteron, Renin und ARQ vor und nach Umstellung der Medikation. ....	41
Tabelle 16: Einfluss von fünf Medikamentengruppen auf den ARQ vor und nach Umstellung der Medikation. ....	42

---

## Abbildungen

Abbildung 1: Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) in Abhängigkeit von Aldosteron- und Reninplasmaspiegeln bei primären Hyperaldosteronismus (PA) und essentieller Hypertonie (EH). .....	12
Abbildung 2: Diagnostische Schritte zur Diagnose eines primären Hyperaldosteronismus (PA). .....	16
Abbildung 3: Übersicht der Patientenrekrutierung pro Jahr. Essentielle Hypertonie (EH), primärer Hyperaldosteronismus (PA). .....	20
Abbildung 4: Das Patientenkollektiv in Zahlen. ....	21
Abbildung 5: Flussdiagramm mit Patientenzahlen und Konstellationen der Medikamentenumstellungen. ....	22
Abbildung 6: Anteil der von den Patienten eingenommenen antihypertensiven Medikamentenklassen vor und nach Umstellung der Medikation. ....	29
Abbildung 7: Anteil der Patienten die vor und nach Umstellung der antihypertensiven Medikation (AHM) keine Medikamente einnahmen, nur die AHM mit minimalem Einfluss oder nicht testgerecht umgestellt werden konnten. ....	29
Abbildung 8: Plasma-Aldosteron-Konzentration vor Umstellung der Medikation der Patienten mit EH im Vergleich zu Patienten mit APA und BAH. ....	31
Abbildung 9: Plasma-Renin-Konzentration vor Umstellung der Medikation der Patienten mit EH im Vergleich zu Patienten mit APA und BAH. ....	31
Abbildung 10: Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) vor Umstellung der Medikation der Patienten mit EH im Vergleich zu Patienten mit APA und BAH. ....	32
Abbildung 11: Serum Aldosteron-Konzentration vor und nach Standardisierung der Therapie bei EH- und PA-Patienten. ....	33
Abbildung 12: Serum Renin-Konzentration vor und nach Standardisierung der Therapie bei EH- und PA-Patienten. ....	34
Abbildung 13: ARQ vor und nach Standardisierung der Therapie bei EH- und PA-Patienten. ....	34
Abbildung 14: Anteil der Ergebnisse der Screenings- und Bestätigungs- ARQ bei Patienten ohne Medikamente oder mit gleichbleibender Medikation. ....	36
Abbildung 15: $\Delta$ ARQ bei Patienten mit oder ohne Umstellung von Medikamenten. ....	37
Abbildung 16: $\Delta$ Aldosteron bei Patienten mit oder ohne Umstellung von Medikamenten. ....	38

---

Abbildung 17: $\Delta$ Renin bei Patienten mit oder ohne Umstellung von Medikamenten. ....	38
Abbildung 18: ROC-Analyse des ARQ vor und nach Umstellung der Medikation. ....	40

# I Einleitung

## 1.1 Der primäre Hyperaldosteronismus

### 1.1.1 Definitionen

Der primäre Hyperaldosteronismus (PA), auch Conn-Syndrom genannt, ist eine Erkrankung, die durch eine autonome und unkontrollierte Hypersekretion des Hormons Aldosteron definiert ist (1). Dieses Hormon-Ungleichgewicht führt hauptsächlich zu einer arteriellen Hypertonie.

Die arterielle Hypertonie wird definiert als eine chronische Erhöhung des Blutdruckes (RR) im arteriellen Gefäßsystem und wird in drei Schweregrade unterteilt (2) (Tabelle 1). Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie (RR-Werte über 140/90 mmHg) beträgt circa 30 % in der deutschen Bevölkerung (3). Es werden verschiedene Hypertonie-Formen unterschieden: als häufigste kommt die „primäre“ oder „essentielle Hypertonie“ (EH) vor, bei der sich keine eindeutige medizinische Ätiologie für die Hypertonie eruieren lässt (4). Diese Form unterscheidet sich von der „sekundären Hypertonie“, bei der sich eine genaue Ursache finden lässt bzw. der Bluthochdruck sich als Folge einer anderen Grunderkrankung erklärt. Dazu zählen beispielsweise die Nierenarterienstenose, das Phäochromozytom, das Schlafapnoesyndrom und die Aortenisthmusstenose. Der PA gehört ebenfalls zu den sekundären Hypertonie-Formen und ist mit 5-13 % Anteil an allen hypertensiven Patienten deutlich häufiger als bislang vermutet (5-8).

Blutdruck	Systolisch (mmHg)		Diastolisch (mmHg)
Optimal	< 120	und	< 80
Normal	120 - 129	und/oder	80 - 84
Hoch-normal	130 - 139	und/oder	85 - 89
Milde Hypertonie (Stufe 1)	140 - 159	und/oder	90 - 99
Mittlere Hypertonie (Stufe 2)	160 - 179	und/oder	100 - 109
Schwere Hypertonie (Stufe 3)	> 180	und/oder	> 110

Tabelle 1: Einteilung der Schweregrade der arteriellen Hypertonie entsprechend der Leitlinien der „European Society of Cardiology“ (ESC) von 2013 (2)

### 1.1.2 Symptome und Langzeitfolgen

Hauptsymptom des PA ist ein sehr hoher und oft therapieresistenter arterieller Hypertonus. Die Patienten leiden z.B. an Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit oder Flush-Symptomatik. Nicht zu unterschätzen sind die unsichtbaren Folgen eines langjährigen Bluthochdrucks: Vor allem Herz, Nieren, Gefäße und Retina werden irreversibel und stark geschädigt. Patienten mit PA erleiden häufiger kardiovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, koronare Herzerkrankung, Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz)

---

als Patienten mit essentieller Hypertonie (9-11) und diese erhöhen deren Mortalitätsrate deutlich (12). Zudem führt ein PA zu einem erhöhten Risiko für Diabetes, metabolisches Syndrom und links ventrikulärer Hypertrophie (11).

Ein weiteres typisches Symptom bei PA-Patienten ist das Vorhandensein einer Hypokaliämie (Kalium  $<3.5$  mmol/l im Blut). Kalium spielt eine entscheidende Rolle in der Repolarisation von Zellmembranen nach einem Aktionspotenzial. Eine Hypokaliämie verursacht daher Muskelkrämpfe und kann zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen führen. Weltweit liegt der Kaliumwert der Patienten mit PA in der Mehrzahl der Fälle im Normbereich, 10-40 % der Betroffenen zeigen eine Hypokaliämie (5). Im Patientenkollektiv des Münchner Kollektiv des deutschen Conn-Registers - Else Kröner-Fresenius Hyperaldosteronismus-Register der Medizinischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), aus welchem die Daten dieser Arbeit stammen, haben allerdings 90 % der diagnostizierten PA-Patienten eine Hypokaliämie (siehe Absatz 2.1).

Die Langzeit-Komplikationen eines PA sind also schwerwiegend und betonen die Relevanz der Diagnostik dieser Erkrankung als heilbare Ursache einer schweren Hypertonie, um solche Komplikationen zu vermeiden.

### **1.1.3 Unterformen und Therapie**

Man unterscheidet verschiedene Unterformen des PA nach der jeweiligen Ätiologie. In etwa einem Drittel der Fälle handelt es sich um ein Aldosteron-produzierendes Adenom (Morbus Conn, APA). Für die restlichen zwei Drittel der Fälle ist eine bilaterale Nebennierenhyperplasie (bilateral adrenal hyperplasia, BAH) ursächlich. In selteneren Fällen werden eine unilaterale Hyperplasie oder der familiäre Hyperaldosteronismus Typ I, II und III diagnostiziert. Das Münchner Kollektiv des deutschen Conn-Registers weist vorwiegend Fälle mit Aldosteron-produzierenden Adenomen vor.

Bei einem APA besteht die primäre Therapie in der laparoskopischen Entfernung der betroffenen Nebenniere. In der von Williams TA et al (13) vorgestellten Studie sind 37 % der Patienten nach unilateraler Adrenalectomie langfristig absolut beschwerdefrei, 47 % der Patienten haben anschließend eine deutliche Verbesserung der Symptomatik. Weibliche sowie junge Patienten haben bessere klinische und biochemische Heilungschancen. Auch eine kurze Hypertonie-Dauer, hoher präoperativer Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) und hohe Urin-Aldosteron-Werte sind mit einer hohen Wahrscheinlichkeit der postoperativen Verbesserung assoziiert (14). Ein hoher Bedarf an antihypertensiven Medikamenten vor Operation ist dafür mit schlechteren Ergebnissen verbunden (13).

Im Fall einer bilateralen Nebennierenhyperplasie wird keine Operation empfohlen, sondern die medikamentöse Gabe eines Mineralocorticoid-Rezeptors Antagonisten (MRA). Eine Therapie mit MRA

verursacht eine Besserung des arteriellen Blutdrucks und des Kaliumwertes bei den Patienten mit PA. Zudem kommt es zu einem Rückgang von linksventrikulären Hypertrophien und Albuminurie. Allerdings bleibt ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern bestehen (15). Spironolacton ist das Medikament der ersten Wahl und Eplerenon gilt als Medikament der zweiten Wahl (trotz fehlender formaler Therapiezulassung zur Behandlung einer Hypertonie) (16, 17). Allerdings können dadurch aufgrund von hormonellen Dysregulationen folgende Nebenwirkungen auftreten: bei Frauen stehen Zyklusstörungen, bei Männern Potenzstörungen und Gynäkomastie im Vordergrund (18).

Ein diagnostizierter PA kann spezifisch therapiert werden und es bestehen Chancen auf Heilung. Allerdings ist dieses Krankheitsbild unter der Bevölkerung relativ unbekannt und wird noch selten diagnostiziert. Eine Verbesserung der Datenlage und der Screeningverfahren hat daher eine große sozioökonomische sowie therapeutische Relevanz.

## 1.2 Diagnostik

### 1.2.1 Screening-Methode: der Aldosteron-Renin-Quotient

Bei einem PA erfolgt eine unkontrollierte und exzessive Aldosteron-Sekretion aus der Nebenniere unabhängig vom Salz- und Volumenhaushalt. Besteht der Verdacht auf einen PA, werden die Aldosteron- und Reninkonzentrationen im Blut gemessen. Beide Hormone spielen eine entscheidende Rolle im Salzhaushalt und sind stark voneinander abhängig. Über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) bewirkt Renin über Angiotensin II eine Aldosteronausschüttung. Beim PA besteht eine zu hohe Aldosteronkonzentration im Verhältnis zum Renin. Der Quotient aus Aldosteron durch Renin (ARQ) ist folglich erhöht (Abbildung 1).

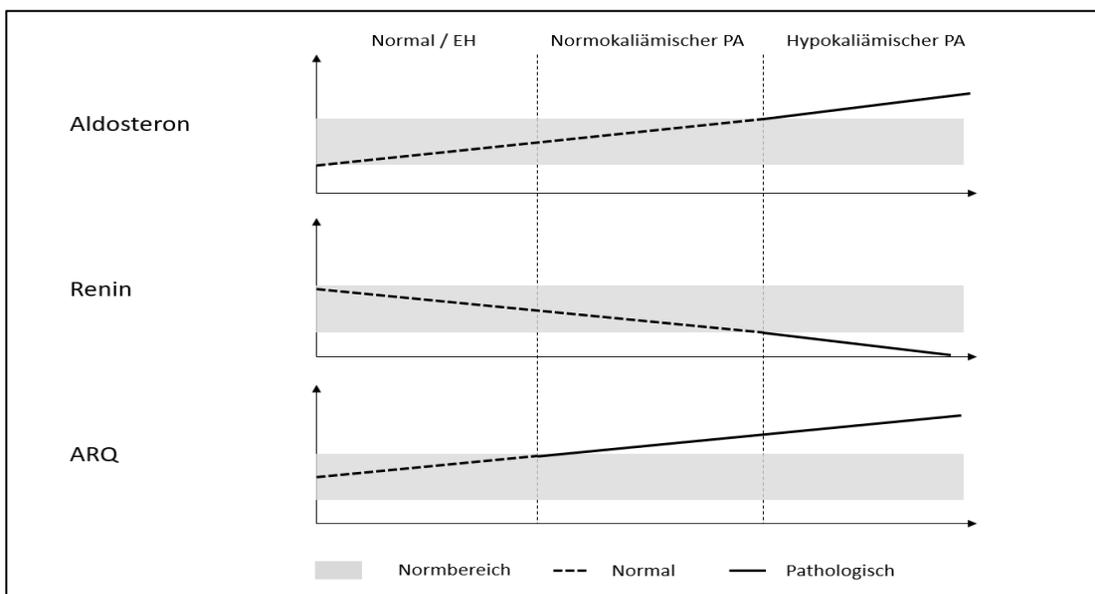


Abbildung 1: Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) in Abhängigkeit von Aldosteron- und Reninplasmaspiegeln bei primärem Hyperaldosteronismus (PA) und essentieller Hypertonie (EH).

---

Der ARQ ist aktuell die empfohlene Screening-Methode für PA (16), allerdings fehlen weitgehend fundierte und einheitliche Testcharakteristika (19). Die Sensitivität des ARQ variiert in Studien zwischen 64 % und 100 % und die Spezifität zwischen 87 % und 100 % (20). Unter gut standardisierten Bedingungen ist der ARQ eine gute Screening-Methode für PA (21).

Eine Indikation zum Screening besteht für Patienten mit hypokaliämischer Hypertonie, bei Hypertonie über 150/100 mmHg bei drei Messungen an unterschiedlichen Tagen und bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie (Nicht-Erreichen des Zielblutdrucks, d.h. unter 140/90 mmHg, trotz geeigneter, maximal dosierter Dreifachkombination, welche ein Diuretikum beinhaltet). Auch Patienten mit Hypertonie und Nebennieren-Inzidentalom, Patienten mit Hypertonie und Schlafapnoe, Patienten mit positiver Familienanamnese für PA (bei Verwandten 1. Grades), Hypertonie im jungen Erwachsenenalter (< 40 Jahre) oder zerebralen Ereignissen sollten gescreent werden (16).

### **1.2.2 Niedrig-Renin Hypertonie**

Bei Patienten mit EH ist die Renin-Aktivität im Serum bei 15 % der Patienten erhöht, in 60 % normal und in 25 % erniedrigt (22). Diese 25 % werden als Niedrig-Renin Hypertonie (low-renin hypertension, LRH) bezeichnet. Diese Untergruppe hat spezifische Charakteristika: Die Blutdruckerhöhung scheint Salzempfindlich zu sein (23), nicht-pharmakologische Therapieansätze wie z.B. eine Gewichtsreduktion sind weniger erfolgreich (24) und Diuretika sowie Kalzium-Kanal-Blocker haben eine gute antihypertensive Wirkung (22, 23, 25).

Im Rahmen der Diagnostik von PA lässt sich die LRH aufgrund eines fließenden Überganges nicht eindeutig von Patienten mit BAH unterscheiden. Anders als die letzteren, haben Patienten mit LRH supprimierte Renin-Konzentrationen im Blut aber normale bis grenzwertige Aldosteron-Werte. Eine ARQ-Messung ist daher häufig pathologisch, allerdings wird Aldosteron in einem Bestätigungstest, z. B. dem Kochsalzbelastungstest, ausreichend supprimiert. Die Kategorisierung in BAH oder LRH bleibt abhängig von den ausgesuchten Normwerten für Aldosteron und deren Suppression im Rahmen eines Kochsalzbelastungstests. Es wird diskutiert, inwiefern die LRH eine Frühform des PA darstellt (26).

### **1.2.3 ARQ-beeinflussende Faktoren**

Viele Faktoren beeinflussen die Aldosteron- und Reninwerte und daher auch den ARQ und können zu falsch positiven (FP) oder falsch negativen (FN) Screening-Ergebnissen führen (27). Daher sind die Blutabnahme-Bedingungen für die Bestimmung des ARQ gemäß Leitlinien streng definiert: die Blutabnahme sollte morgens erfolgen, ungestaut und nach 10 Minuten ruhigen Sitzens. (16).

---

Neben Renin gibt es noch weitere Regulatoren der Aldosteronsekretion und -konzentration. Das Adrenocorticotropes Hormon (ACTH), welches zirkadian sezerniert wird, beeinflusst das Plasma-Aldosteron (28). Der ARQ ist somit einer zirkadianen Rhythmik unterworfen. Das Serum-Kalium ist ebenfalls ein stark beeinflussender Faktor des Aldosterons. Eine schwere Hypokaliämie kann die Aldosteron-Sekretion reduzieren (29) und damit wäre die Diagnostik durch falsch-negative Ergebnisse verfälscht. Die Ernährung des Patienten, vor allem die Salzzufuhr, hat ebenfalls eine Auswirkung auf die Diagnostik des PA. Eine salzarme Ernährung führt zu erhöhten Renin- und Aldosteronwerte im Serum. Eine salzarme Kost kann falsch negative ARQ bei Patienten mit PA verursachen (30), deswegen wird vor der Diagnostik eine ausreichende Salzeinnahme empfohlen. Auch die Körperlage beeinflusst die Messungen: das Aufstehen aus der liegenden Position führt zu einer Erhöhung der Aldosteron-Konzentration im Plasma (31-33). Dies erklärt sich einerseits durch eine gesteigerte Renin-Produktion durch den juxtaglomerulären Apparat als Antwort auf die verminderte Nierenperfusion und durch eine Stimulation des Sympathikus und der beta-adrenergen Rezeptoren. Die Aldosteronelimination ist abhängig von der Durchblutung der Leber. Eine verminderte Leberperfusion führt somit zu einem reduzierten Abbau (31).

Viele Medikamente haben ebenfalls einen Einfluss auf den ARQ. Falsch positive Werte werden bei Einnahme von  $\beta$ -Blockern, Methyldopa, Clonidin und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) beobachtet (34).  $\beta$ -Blocker hemmen die  $\beta$ -Rezeptor-induzierte Stimulation von Renin durch den juxtaglomerulären Apparat und verursachen eine Renin-Suppression. Ebenso können orale Kontrazeptiva (insbesondere Drospirenon-haltige) zu verfälschten Werten führen (35). Falsch-negative Ergebnisse kommen bei Medikamenten vor, die die Reninproduktion steigern. Dazu gehören Diuretika wie das Schleifendiuretikum und die Kalium-sparenden Diuretika, Calciumrezeptor-Blocker vom Dihydropyridin Typ (DHP), Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer) und Angiotensin II-Rezeptor-Blocker (ARB), wie auch Antidepressiva - allen voran selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) (27, 36).

Die Tabelle 2 zeigt die Beeinflussung der Hormone Aldosteron und Renin und des ARQ durch Medikamente und andere Faktoren. Ein paar wenige Medikamente haben – soweit bekannt - nur einen minimalen Effekt auf das RAAS und eignen sich somit zur medikamentösen Umstellung für die ARQ-Messungen bzw. für den Kochsalzbelastungstest. Diese Medikamente sind Calcium-Antagonisten des Nicht-Dihydropyridin Typ (NDHP z.B. Verapamil), direkte Vasodilatoren (z.B. Hydralazin) und  $\alpha$ -Antagonisten (z.B. Doxazosin, Urapidil) (16, 37).

Einflussfaktor	Einfluss auf das			Empfohlene Pause
	Aldosteron	Aktives Renin	ARQ	
<b>Antihypertensive Medikamente</b>				
β-Blocker	-	--	↑	<b>1 Woche</b>
Zentrale α <sub>2</sub> -Agonisten	-	--	↑	<b>1 Woche</b>
Nichtsteroidale Antirheumatika	-	--	↑	<b>1 Woche</b>
Schleifendiuretika	= / +	++	↓	<b>1 Woche</b>
Kalium-sparende Diuretika	+	++	↓	<b>4 Wochen</b>
ACE-Hemmer	-	++	↓	<b>4 Wochen</b>
Angiotensin-Rezeptor Blocker	-	++	↓	<b>1 Woche</b>
Ca <sup>2+</sup> -Blocker	= / -	+	↓	<b>1 Woche</b>
Renin-Inhibitor	-	+ / -	↓ / ↑	<b>1 Woche</b>
<b>Kalium-Status</b>				
Hypokaliämie	-	= / +	↓	
Kalium Einnahme	+	= / -	↑	
<b>Salzkost</b>				
Salzarme Ernährung	+	++	↓	
Salzreiche Ernährung	-	--	↑	
<b>Alter</b>				
Höheres Alter	-	--	↑	
<b>Andere Faktoren</b>				
Niereninsuffizienz	=	↓	↑	
Orale Kontrazeptiva		-	↑	<b>4 Wochen</b>
Antidepressiva (v.a. SSRI)	+	++	↓	<b>4 Wochen</b>
Lakritz, Kautabak	-	-	↑	<b>4 Wochen</b>

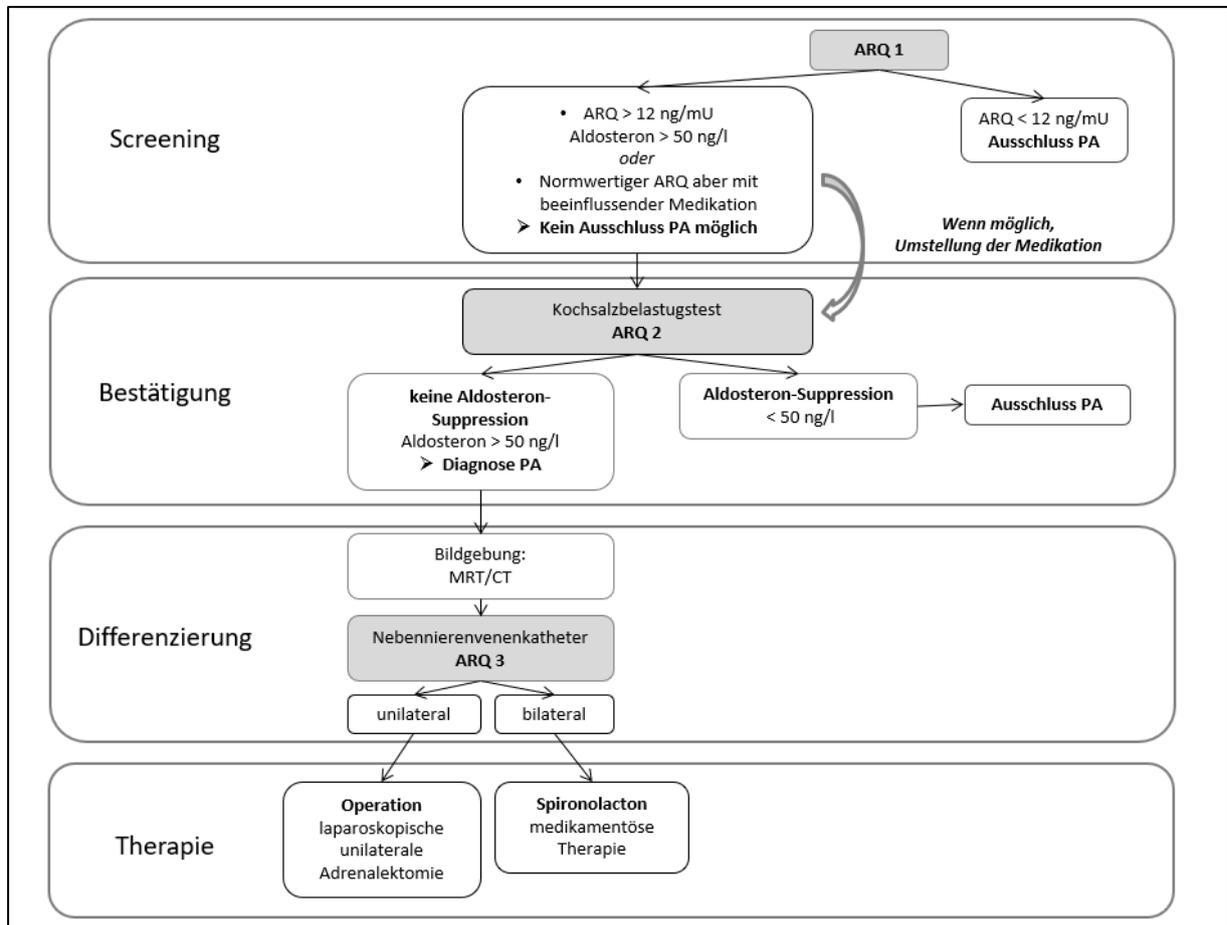
**Tabelle 2: Beeinflussung des Aldosterons, Renins und Aldosteron-Renin-Quotients (ARQ) in Abhängigkeit von der Medikamentengruppe und von anderen Einflussfaktoren (16).** Angiotensin Converting Enzyme-Hemmern (ACE-Hemmer), Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI).

#### 1.2.4 Diagnostisches Verfahren

Im Klinikum der Universität München, von wo die Daten dieser Arbeit stammen, wird eine SOP (Standard Operation Procedure) angewendet, die das diagnostische Vorgehen und die Therapie bei PA beinhaltet (Abbildung 2), basierend auf den Empfehlungen der „Endocrine Society Guideline“ (16).

Der erste Schritt der Diagnostik des PA besteht aus einer Messung des ARQ im Blut des Patienten. Diese Blutabnahmen erfolgen standardisiert: ungestaut, nach 10 Minuten ruhigen Sitzens und möglichst morgens. Zu diesem Zeitpunkt nehmen die Patienten ihre gewohnte antihypertensive Medikation ein. Teilweise wird diese aber bereits vor dem ersten Screening auf Medikamente ohne ARQ-Einfluss umgestellt. Bei einem ARQ von über 12 ng/mU und Aldosteron über 50 ng/l (diese Grenzwerte gelten für

das Endokrinologische Labor des Klinikums der Universität München Standort Innenstadt - siehe Absatz 2.4) besteht ein Verdacht auf PA. Auch bei Patienten mit einem unauffälligen ARQ aber unter Einnahme von Medikamenten mit falsch-negativer Auswirkung muss die Diagnostik weitergeführt werden, um ein PA nicht zu übersehen.



**Abbildung 2: Diagnostische Schritte zur Diagnose eines primären Hyperaldosteronismus (PA).** Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ), Computertomographie (CT) primärer Hyperaldosteronismus (PA), Magnetresonanztomographie (MRT).

Da es sich beim ARQ nur um einen Screening-Test handelt, ist eine weitere Abklärung mit einem Bestätigungstest notwendig. Am häufigsten dafür angewandt wird der Kochsalzbelastungstest. Weitere Bestätigungstests sind der Captopril-Test sowie der orale Kochsalzbelastungstest und der Fludrokortisonsuppressionstest (38). Um die Ergebnisse richtig bewerten zu können, sollte dabei im Vorhinein die medikamentöse antihypertensive Therapie, falls vertretbar, pausiert oder auf Verapamil und/oder Doxazosin umgestellt werden (siehe Abschnitt 1.2.3).

Der Kochsalzbelastungstest besteht aus der intravenösen Gabe von 2000 ml NaCl 0,9 % innerhalb von vier Stunden (von 8 Uhr bis 12 Uhr). Dabei werden am Beginn und am Ende des Testes Aldosteron, Renin, Cortisol und die Elektrolyte bestimmt. Lässt sich Aldosteron nicht unter einen cut-off Wert supprimieren, welcher im Endokrinologischen Labor des Klinikums der Universität München Innenstadt bei 50 ng/l liegt, gilt die Diagnose eines PA als gesichert. Allerdings sollte der Cortisol-Wert entsprechend der

---

Tagesrhythmik fallen: ein steigender Cortisol-Wert bedeutet eine Stressreaktion durch ACTH. In diesem Fall ist die Untersuchung nicht verwertbar. Auch der Renin-Wert sollte supprimiert sein. Ist ein Kochsalzbelastungstest kontraindiziert oder trotz starkem Verdacht unauffällig, wird als alternativer Bestätigungstest der Captopril-Test durchgeführt.

Bei gesicherten PA erfolgt die Subtypdifferenzierung. Dabei erfolgt eine Computertomographie (CT) oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Bauches, um eine eventuelle ein- oder beidseitige Hyperplasie bzw. ein Adenom zu entdecken. Die Aussagekraft der Bildgebung ist leider nur beschränkt, da Adenome sehr klein sein können und andererseits sichtbare Raumforderungen nicht zwangsläufig endokrin aktiv sind. Daher muss zur sicheren Unterscheidung zwischen einer BAH oder ein APA eine Nebennierenvenenkatheter-Untersuchung erfolgen. Allerdings wird diese wegen der höheren Invasivität und schlechten Verfügbarkeit ausschließlich bei therapeutischer Konsequenz durchgeführt.

Je nach Ergebnis wird die weitere Therapie entschieden: bei einem APA wird eine operative Entfernung empfohlen, in den restlichen Fällen wird eine niedrigdosierte medikamentöse Therapie mit einem MRA (Spironolacton) begonnen.

### **1.3 Hypothese der Doktorarbeit**

Der ARQ ist ein wichtiger Parameter im Screening-Verfahren des PA. Als Screening-Test hat ein erhöhter ARQ allein noch keine Aussagekraft. Erst ein Bestätigungstest, z.B. der Kochsalzbelastungstest, führt zur gesicherten Diagnose.

Die Hypothese dieser Arbeit ist, dass es durch die Einnahme beeinflussender Medikation zu Veränderungen des ARQ kommt, welche die Diagnosekriterien des PA beeinflussen.

Bekannt ist, dass eine Vielzahl von Parametern diesen Quotient beeinflussen können (Absatz 1.2.3) (27): Sowohl die Lagerung des Patienten, Tageszeit, Alter, Geschlecht, Salzkonsum und Medikamente führen neben weiteren möglichen Parametern zu falsch-positiven oder falsch-negativen Ergebnissen. Basierend auf diesen Erkenntnissen empfehlen die Richtlinien sehr präzise Blutabnahme-Bedingungen (16). Unter anderem sollte die antihypertensive Medikation auf Medikamente umgestellt werden, die weniger oder keinen Einfluss auf den ARQ haben. Diese sind z.B. das NDHP Verapamil und der  $\alpha$ -Antagonist Doxazosin. Diese Umstellung erfolgt in der Regel für eine Woche, allerdings sollten Medikamente mit langer Wirkungsdauer für mindestens vier Wochen abgesetzt werden, insbesondere Spironolacton. In der von Fischer et al. vorgestellten Studie wurde deutlich, dass diese Empfehlungen nicht immer anwendbar sind, da das Nebenwirkungsrisiko für die Patienten stark erhöht ist. Anhand retrospektiver Daten wurde gezeigt, dass die Umstellung der antihypertensiven Therapie bei Patienten

---

mit Verdacht auf PA nur bei 50 % möglich war und mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehen kann: eine ausgeprägte Blutdrucksteigerung, Hypokaliämie und notwendiger Kalium-Substitution, hypertensive Krisen, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz und weitere (39).

Es stellt sich somit die Frage, inwiefern sich die Vorteile und Gefahren dieser Umstellung gegenüberstehen. Dafür soll unter anderem die Auswirkungen der Umstellung der antihypertensiven Medikation auf den ARQ betrachtet werden. In der von Fischer et al. vorgestellten Studie wurde bemerkt, dass die Auswirkungen auf die Aldosteron- und Reninwerte vor allem bei Patienten mit EH deutlich waren und weniger bei Patienten mit PA bei allerdings fehlender statistischer Relevanz (39). Allerdings hätte diese Erkenntnis keine diagnostische Relevanz, da die Diagnose der Patienten im Voraus unbekannt ist.

Des Weiteren ist der ARQ als Screening-Parameter kontrovers. Nach den Erkenntnissen von zahlreichen Studien ist dieser kein zuverlässiger Screening-Parameter (20, 40-43). Im Rahmen dieser Arbeit wurden bei 44 Patienten der ARQ zweimal unter denselben medikamentösen Bedingungen gemessen. Unter anderem durch den Vergleich dieser zwei Screening-Ergebnisse, könnten Rückschlüsse über den ARQ als Screening-Parameter geschlossen werden.

Daraus entwickelt sich die Fragestellung, inwiefern sich der ARQ durch Medikamente vor und nach Umstellung der Medikation bei einem größeren Patientenkollektiv beeinflussen lässt. In diesen Rahmen ist unter anderem der Vergleich von Patienten mit PA und Patienten mit EH interessant. Um die Notwendigkeit der Umstellung einzelner Medikamente besser einzuschätzen, helfen nur bessere Kenntnisse über die Einflüsse von Medikamenten auf den ARQ. Dadurch lassen sich möglicherweise gefährliche Umstellungen vermeiden.

Durch Vergleich des ARQ vor und nach Umstellung können Rückschlüsse auf die Effekte der einzelnen Medikamente auf den Quotienten gezogen werden. Mit dieser Studie besteht die Möglichkeit, diesen Einfluss durch einen direkten Vergleich von PA- und EH-Patienten zu quantifizieren und des Weiteren zu untersuchen, inwiefern sich innerhalb der Gruppen der ARQ vor und nach Umstellung verändert.

---

## II Materialien und Methoden

### 2.1 Das deutsche Conn-Register - Else Kröner-Fresenius Hyperaldosteronismus-Register

Im Jahre 2006 wurde das deutsche Conn-Register - Else Kröner-Fresenius Hyperaldosteronismus-Register gegründet (44). Acht spezialisierte Zentren nehmen an diesem Projekt teil (München, Berlin, Freiburg, Würzburg, Bochum, Düsseldorf, Dresden, Mainz), mit dem Klinikum der Universität München als größte Institution. Bis 2007 erfolgte ausschließlich eine retrospektive Erfassung der Patienten und seit 2008 werden die Daten prospektiv erfasst.

Das PA ist eine seltene, weil oft nicht diagnostizierte, Erkrankung. Die Datenlage ist bis jetzt noch unzureichend, um eindeutige Aussagen über Epidemiologie und Langzeitbetreuung der Patienten geben zu können. Ziel des deutschen Conn-Registers - Else Kröner-Fresenius Hyperaldosteronismus-Register ist es „eine multizentrische prospektiv aufgebaute Patientenkohorte zu bilden“ (44), um dadurch die Diagnostik, Behandlung und Langzeitbetreuung zu verbessern.

Basierend auf den Empfehlungen der „Endocrine Society“ (16) werden die Patienten mit Verdacht auf PA gescreent, diagnostiziert und therapiert. Nach Diagnosestellung und Registrierung in das deutsche Conn-Register - Else Kröner-Fresenius Hyperaldosteronismus-Register werden die Patienten nochmals nach 6 Monaten und dann jährlich einbestellt, um einen ausführlichen Fragebogen und weitere Diagnostik, wie z.B. EKG, Echokardiographie und Karotis-Sonographie durchzuführen. So wird gewährleistet, dass die Patienten und deren Patientengeschichte langfristig verfolgt werden kann.

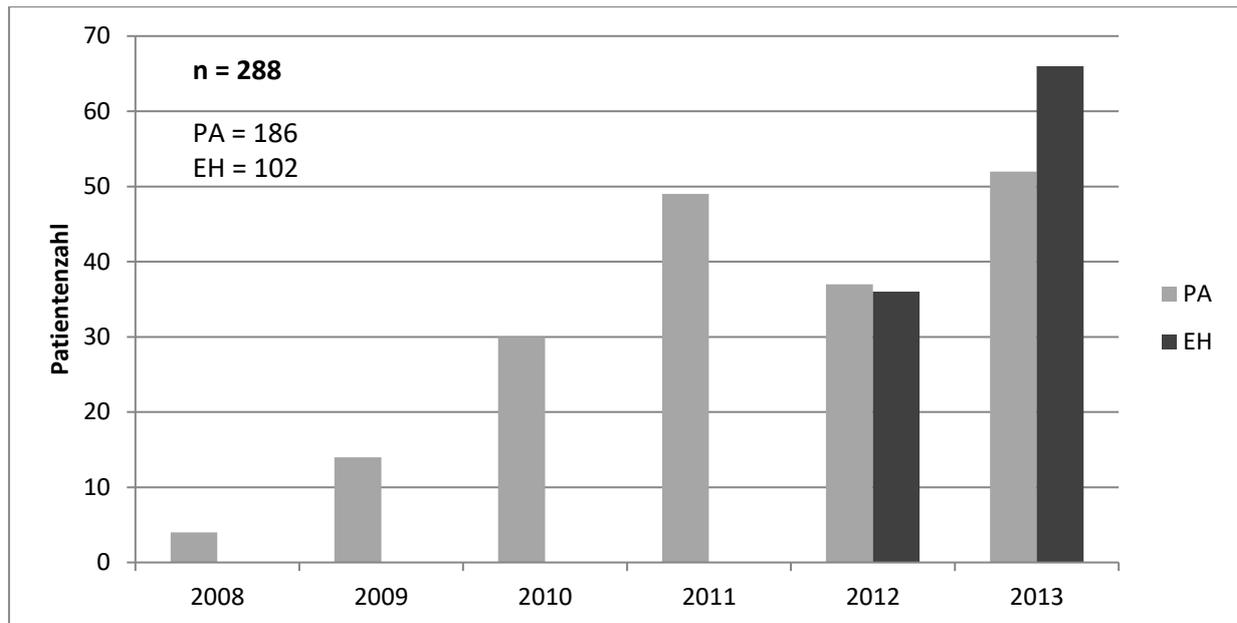
### 2.2 Patienten

Innerhalb dieser Studie wurden Daten prospektiv aus dem Münchner Kollektiv des deutschen Conn-Registers - Else Kröner-Fresenius Hyperaldosteronismus-Register gesammelt. Es wurden ausschließlich Patienten des Klinikums der Universität München, Standort Innenstadt, eingeschlossen. Dabei werden die Daten von PA-Patienten mit einer Vergleichsgruppe aus Patienten mit EH, ebenfalls aus dem Klinikum der Universität München, verglichen.

Die Werte der PA-Patienten werden seit 2008 aus dem prospektiven deutschen Conn-Register - Else Kröner-Fresenius Hyperaldosteronismus-Register entnommen. Die Vergleichsgruppe besteht aus Patienten mit essentieller Hypertonie, die initial einen verdächtigen ARQ oder einen unauffälligen ARQ mit beeinflussender Medikation jedoch einen unauffälligen Kochsalzbelastungstest aufgewiesen haben. Die systematische Erfassung der essentiellen Hypertoniker erfolgt seit Juni 2012. Die Daten werden

prospektiv erfasst und die Patienten werden in der Hypertonie-Sprechstunde der endokrinologischen Ambulanz rekrutiert. Die Patienten-Erfassung für diese Studie erfolgte bis Ende 2013. Insgesamt wurden 186 prospektive PA Patienten und 102 EH Patienten in die Studie aufgenommen (Abbildung 3).

Die Patienten sind mit der Benutzung dieser Daten einverstanden und haben eine schriftliche Einverständniserklärung unterschrieben (European Network for the Study of Adrenal Tumours: ENS@T) (45). Die ENS@T-Studie wurde von einer Ethik-Kommission genehmigt.



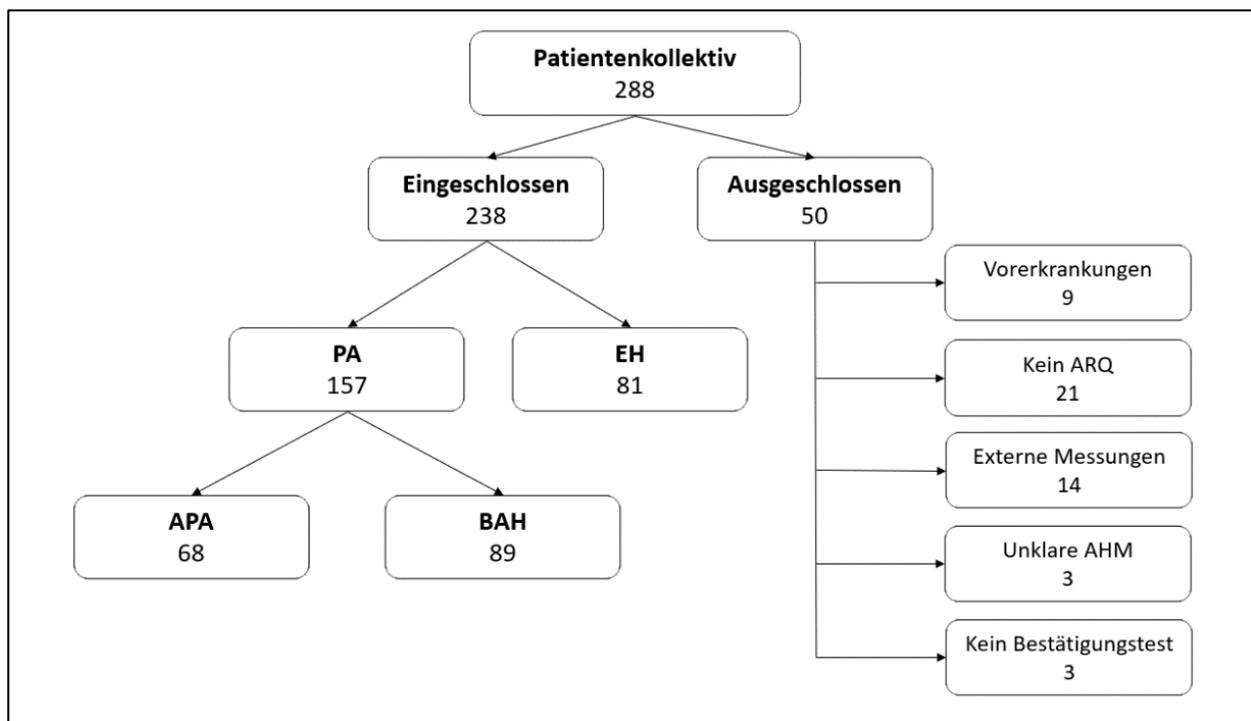
**Abbildung 3: Übersicht der Patientenrekrutierung pro Jahr.** Essentielle Hypertonie (EH), primärer Hyperaldosteronismus (PA).

## 2.3 Design

Die bei dieser Studie eingeschlossenen Patienten sind Teil des prospektiven deutschen Conn-Register - Else Kröner-Fresenius Hyperaldosteronismus-Register bis Ende 2013. Bei der Auswahl der Patienten wurden Alter, Geschlecht, Medikamente und ethnischer Ursprung nicht berücksichtigt. Die Patienten- und Vergleichsgruppe wurden nicht gematcht. Allerdings müssen bei allen Patienten mindestens zwei ARQ Messungen vorhanden sein, gemessen im Endokrinologischen Labor des Klinikums der Universität München (Campus Innenstadt). Aufgrund der heterogenen Ergebnisse bei der Verwendung von unterschiedlichen Assays (46) werden externe Messungen nicht in dieser Studie verwendet.

Bei diesen zwei ARQ-Messungen handelt es sich entweder um den ARQ beim ersten Screening, einem Verlaufs-ARQ, den ARQ vor NaCl-Belastung oder den ARQ bei der stationären Aufnahme vor der Nebennierenvenenkatheter-Untersuchung (Abbildung 2).

Der Patientenkollektiv besteht aus 288 Patienten (Abbildung 4). 50 Patienten wurden aus dieser Studie ausgeschlossen: 9 Patienten wurden aufgrund beeinflussender Grund- oder Begleiterkrankung ausgeschlossen (chronische Niereninsuffizienz, Anorexie, seltene Grunderkrankung mit unklarer Beeinflussung der Messungen), 21 Patienten aufgrund eines fehlenden Screening-ARQ, bei 14 Patienten wurde das Screening in einem externen Labor durchgeführt, 3 Patienten hatten kein NaCl-Belastungstest, bei 3 Patienten waren die beim Screening eingenommene antihypertensive Medikation (AHM) nicht zu eruieren. Von den 238 eingeschlossenen Patienten wurde bei 157 Patienten ein PA diagnostiziert, 81 haben eine EH. Innerhalb der Patienten mit PA hatten 68 ein APA und 89 eine BAH.

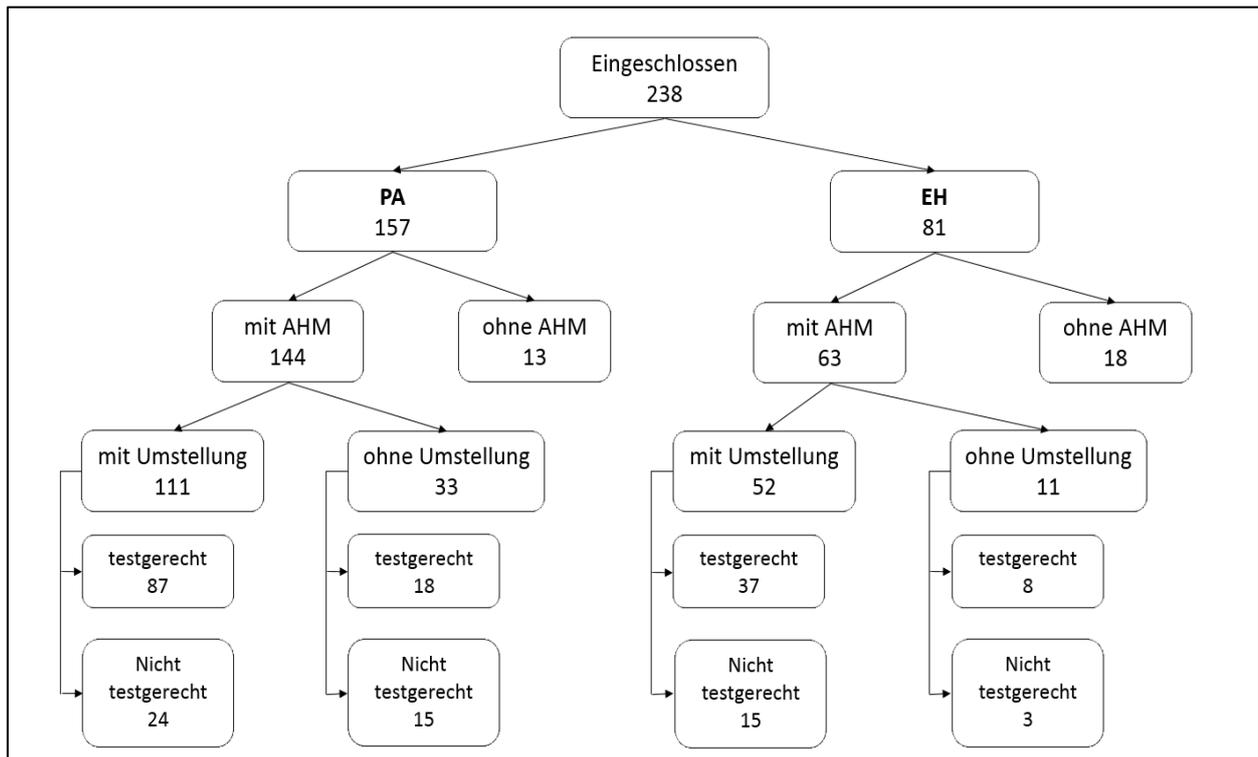


**Abbildung 4: Das Patientenkollektiv in Zahlen.** Antihypertensive Medikation (AHM), Aldosteron-produzierendes Adenom (APA), Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ), bilaterale Nebennierenhyperplasie (BAH), essentielle Hypertonie (EH), primärer Hyperaldosteronismus (PA).

Durch die individuelle Versorgung der Patienten und die verschiedene Verordnung und Einnahme der AHM kommt es zu vielen Behandlungs-Konstellationen (Abbildung 5). Insgesamt 31 Patienten (13 PA, 18 EH) hatten keine AHM beim Screening für PA. Durch den Vergleich von zwei aufeinanderfolgende ARQ Messungen ohne Medikamenten-Beeinflussung sollen Rückschlüsse über die Wiederholbarkeit des ARQ als Screening-Verfahren erfolgen. Dies gilt auch für die Werte der Patienten mit Medikamenten, bei denen keine Umstellung erfolgte (33 PA, 11 EH).

Im Patientenkollektiv werden die Patienten mit testgerechter oder nicht testgerechter Umstellung unterschieden. Testgerecht bedeutet, dass die Umstellung der AHM entsprechend der SOP erfolgte: Medikamente mit bekanntem deutlichem und mit mäßigem Einfluss auf den ARQ wurden rechtzeitig

pausiert (Tabelle 3, Tabelle 4, Tabelle 5). Eine Umstellung auf Präparate mit minimalem Effekt auf das RAAS ist erlaubt (Tabelle 3). Die Medikamentenumstellung kann unter Umständen zu gefährlichen Blutdruckentgleisungen führen (39), weswegen ein Teil der Patienten nicht testgerecht umgestellt werden konnte. Nicht testgerecht bedeutet, dass die ARQ Messung unter Einfluss von Medikamenten mit deutlich oder mäßigen Einfluss auf das RAAS erfolgte.



**Abbildung 5: Flussdiagramm mit Patientenzahlen und Konstellationen der Medikamentenumstellungen.**

Testgerecht: die Umstellung der Medikamente erfolgte entsprechend der SOP; nicht testgerecht: die Umstellung der Medikamente erfolgte nicht oder nur teilweise entsprechend der SOP. Antihypertensive Medikation (AHM), Aldosteronproduzierendes Adenom (APA), Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ), Bilaterale Nebennierenhyperplasie (BAH), essentielle Hypertonie (EH), primärer Hyperaldosteronismus (PA), standard operation procedure (SOP).

## 2.4 Klinische und biochemische Messungen

Innerhalb dieser Studie wurde eine Reihe von klinischen Werten bearbeitet. Es wurden Daten zur Person (Alter, Geschlecht, Gewicht) erfasst, aber auch weitere relevante Informationen wie Blutdruck, Laborwerte (Hormone, Elektrolyte) und Medikamenten-Einnahme.

Diese Daten wurden jeweils bei den Visiten der Patienten in einem CRF (**C**ase **R**eport **F**orm) und anschließend in der „Mephisto“-Datenbank (**M**ulticenter **E**valuation of **P**rimary **H**yperaldosteronism **D**iagnostic **T**esting, **S**ubdifferentiation, **T**herapy, **O**utcome and **G**enetics) eingetragen. Der CRF für EH-Patienten ist eine verkürzte Version des CRF für die PA-Patienten.

Die Medikamenteneinnahme wird durch zwei Werte quantifiziert: erstens mithilfe der Medikamentenanzahl, wobei Kombinationsmedikamente als die Zahl der kombinierten Medikamentengruppen gezählt wurden, zweitens durch die Beurteilung der „defined daily dose“ (DDD) welche für jeden Medikamenten-Wirkstoff gemäß des WHO Anatomical Therapeutical Chemical (ATC) Index (47) definiert wurde.

Jedem Medikament wurde eine tägliche Standarddosis (DDD) zugeteilt. Die Definition lautet: „*The DDD is the assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in adults.*“ (47) Das heißt, die DDD ist die vermutete Durchschnitts-Erhaltungsdosis pro Tag für ein Medikament in seiner Hauptindikation bei Erwachsenen. Dabei ist zu beachten, dass die DDD eine Messungseinheit ist und keine Empfehlung. Sie ist also klar von der verordneten Tagesdosis (prescribed daily dose) zu unterscheiden. Die Tabellen 3 - 5 enthalten die DDD der häufigsten Antihypertensiva. Es werden ausschließlich die Wirkstoffe erwähnt, die bei Patienten dieser Studie eingenommen wurden.

Wie aus der Tabelle ersichtlich wird, muss die DDD eines Patienten kritisch hinterfragt werden. So hat ein Patient mit 10 mg Ramipril am Tag, was durchaus eine übliche Dosis in der antihypertensiven Behandlung entspricht, 4 DDD Punkte. Ein Patient mit 50 mg Spironolacton kommt dafür nur auf 0,67 DDD Punkte.

Die Aldosteron-Messungen im endokrinologischen Labor des Klinikums der Universität München erfolgen mit Coat-A-Count Radioimmunoassays (Siemens) und die aktive Reninkonzentration mit Liaison chemiluminescence Assay (Diasorin).

<b>Calcium-Antagonisten des Nicht-Dihydropyridin Typs</b>	Verapamil	240	mg		
	Diltiazem	240	mg		
<b>Direkte Vasodilatoren</b>	Dihydralazin	75	mg		
	Minoxidil	20	mg		
<b><math>\alpha</math>-Antagonist</b>	Urapidil	120	mg	Prazosin	5 mg
	Doxazosin	4	mg	Tamsulosin	0,4 mg

**Tabelle 3: Medikamenten-Gruppen mit minimalem Einfluss auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) bzw. Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) und die jeweiligen Wirkstoffe mit täglicher Standarddosis (DDD) (47).**

<b>ACE-Hemmer</b>	Ramipril	2,5 mg	Lisinopril	10 mg
	Fosinopril	15 mg	Losartan	50 mg
	Benazepril	7,5 mg	Perindopril	4 mg
	Enalapril	10 mg		
<b>Angiotensin-Rezeptor Blocker</b>	Irbesartan	150 mg	Telmisartan	40 mg
	Candesartan	8 mg	Olmesartan	20 mg
	Valsartan	80 mg		
<b>Calcium-Antagonisten des Dihydropyridin Typs</b>	Lercanidipin	10 mg	Nifedipin	30 mg
	Amlodipin	5 mg	Felodipin	5 mg
	Nitrendipin	20 mg	Nilvadipin	8 mg
<b>Thiazid</b>	HCT	25 mg	Clopamid	10 mg
	Indapamid	2,5 mg		
<b>Renin-Inhibitoren</b>	Aliskiren	150 mg		

Tabelle 4: Medikamenten-Gruppen mit geringem oder mäßigem Einfluss auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) bzw. Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) und die jeweiligen Wirkstoffe mit täglicher Standarddosis (DDD) (47).

<b>β-Blocker</b>	Bisoprolol	10 mg	Carvedilol	37,5 mg
	Nebivolol	5 mg	Atenolol	75 mg
	Metoprolol	150 mg		
<b>Zentrale α<sub>2</sub>-Agonisten</b>	Moxonidin	0,3 mg	Methyldopa	1000 mg
	Clonidin	0,45 mg	Reserpin	0,5 mg
<b>Mineralocorticoid - Antagonist</b>	Spirolacton	75 mg		
	Eplerenon	50 mg		
<b>Kalium-sparende Diuretika</b>	Amilorid	10 mg		
	Triamteren	100 mg		
<b>Schleifendiuretika</b>	Torasemid	15 mg		
	Furosemid	40 mg		

Tabelle 5: Medikamenten-Gruppen mit deutlichem Einfluss auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) bzw. Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) und die jeweiligen Wirkstoffe mit täglicher Standarddosis (DDD) (47).

## 2.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit IBM SPSS Statistics 20 und Excel (Microsoft Office 2016). Das in dieser Arbeit angenommene Signifikanzniveau liegt bei  $p < 0,05$  (\*, signifikant) bzw.  $p < 0,01$  (\*\*, hochsignifikant). Nicht signifikante Ergebnisse werden als n.s. markiert. In den Tabellen wurden schematisch schräge Pfeile als nicht signifikante Tendenz zu hohen bzw. zu niedrigen Werte eingefügt. Senkrechte Pfeile stehen je nach Ausrichtung für signifikant erhöhte oder erniedrigte Werte.

Die Ergebnisse werden als Median und Interquartilsabstand (IQR, Angabe jeweils in Klammern) angegeben. Der Einfluss von Ausreißer, die es in dieser Arbeit zahlreich gibt, wird dabei im Vergleich zum Mittelwert geringer gehalten.

---

Für den statistischen Vergleich der Übereinstimmung der Verteilungen zweier unabhängiger Gruppen kam der Rangsummentest nach Mann-Whitney-U zur Anwendung. Bei verbundenen Stichproben erfolgte die Berechnung mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Zur Analyse des Screening-Tests ARQ erfolgte eine Grenzwertoptimierungsanalyse (Receiver Operating Characteristic, ROC-Kurve) mit Angabe der Fläche unter der Kurve (Area under the Curve, AUC) und Berechnungen der Sensitivität und Spezifität.

Zur übersichtlicheren Darstellung der Streupunktdiagramme wurde eine logarithmische Skala ausgewählt. Die horizontale Achse wurde zur besseren Darstellung bei den Streupunkt- und Boxplotdiagramme verkürzt, die maximalen Ausreißer sind somit auf diese Graphiken nicht sichtbar.

## III Ergebnisse

### 3.1 Übersicht des Patientenkollektives

#### 3.1.1 Patientencharakteristika

In dieser Studie wurden 238 Patienten eingeschlossen, davon 157 mit PA und 81 mit EH (Abbildung 4). Die Tabelle 6 gibt eine Übersicht der Charakteristika des eingeschlossenen Patientenkollektives für EH und PA vor und nach Umstellung der Medikation. Daraus lässt sich erschließen, dass die Geschlechtsverteilung insgesamt ausgeglichen ist. Allerdings waren bei den PA-Patienten zwei Drittel der Patienten Männer, dafür aber bei den EH-Patienten zwei Drittel Frauen. Im Median hat das gesamte Patienten-Kollektiv eine arterielle Hypertonie Grad I: systolisch 140-159 mmHg, diastolisch 90-99 mmHg (Tabelle 1). PA-Patienten haben eine signifikant niedrigere Kalium-Konzentration im Serum als die Vergleichsgruppe (3,4 vs. 3,8 mmol/l,  $p < 0.05$ ). Außerdem benötigen PA-Patienten im Durchschnitt mehr Medikamente (3 vs. 2), und eine höhere Dosierung (DDD von 1,4 vs. 1). Im Schnitt steigert die Umstellung der Medikamente den systolischen Blutdruck der Patienten um circa 5 mmHg. Im Median bleibt der Blutdruck im Bereich einer arteriellen Hypertonie Grad I. Das Aldosteron im Blut ist bei den Patienten mit PA auch vor Umstellung der Medikation deutlich erhöht (188 vs. 94,  $p < 0.001$ , Normwert  $< 50$  ng/l). Das Renin ist nach Umstellung aufgrund der physiologischen negativen Rückkopplung im Vergleich zu den EH-Patienten erniedrigt (3,5 vs. 8,2 mU/l,  $p < 0.001$ ). Vor Umstellung der Medikation haben auch die EH-Patienten einen pathologischen ARQ (Median: 15 ng/mU). Dies erklärt sich einerseits durch die eingenommene Medikation aber auch dadurch, dass ausschließlich die Patienten mit einem verdächtigen ARQ zum Bestätigungstest eingeladen worden sind. Nach Umstellung sinkt der ARQ in den hoch normalen Bereich (11 ng/mU). Die PA Patienten haben sowohl vor und nach Umstellung der Medikation ein stark pathologisches Ergebnis.

	Gesamt	PA	EH	p (PA vs. EH)
Anzahl	238	157	81	
Geschlecht ♀ (%)	107 (45%)	55 (35%)	52 (64%)	<0,001
Alter (Jahre)	52 [20]	51 [18]	55 [24]	n.s.
Blutdruck (mmHg)	152/94	153/95	152/92	n.s.
Microalbuminurie	1 [3,3]	1,6 [4,1]	0,3 [0,5]	<0.001
<b>Vor Umstellung der Medikation</b>				
Kalium (mmol/l)	3.6 [0.8]	3.4 [0.7]	4 [0.7]	<0.001
Blutdruck (mmHg)	150/93	156/95	143/90	< 0.05
Anzahl AHM	2 [2]	3 [2]	2 [2]	< 0.001
DDD	1.3 [0.8]	1.4 [0.8]	1.0 [1.3]	< 0.001

	Gesamt	PA	EH	p (PA vs. EH)
Aldosteron (ng/dl)	139 [160]	164 [150]	89 [99]	< 0.001
Renin (mU/l)	4,6 [10,4]	4,1 [7,8]	8,5 [14,7]	< 0.001
ARQ (ng/mU)	26 [38]	39 [62]	15 [21]	< 0.001
Nach Umstellung der Medikation				
Kalium (mmol/l)	3.6 [0.7]	3.4 [0.7]	3.8 [0.4]	<0.001
Blutdruck (mmHg)	155/91	160/95	145/88	< 0.005
Anzahl AHM	2 [1]	2 [1]	2 [2]	< 0.001
DDD	1 [0.9]	1.3 [0.9]	0.9 [1]	< 0.001
Aldosteron (ng/l)	148 [138]	188 [153]	94 [73]	< 0.001
Renin (mU/l)	4,9 [9,1]	3,5 [7]	8,2 [17]	< 0.001
ARQ (ng/mU)	25 [52]	45 [77]	11 [15]	< 0.001

**Tabelle 6: Übersicht der Charakteristika des eingeschlossenen Patientenkollektivs für essentielle Hypertonie (EH) und primären Hyperaldosteronismus (PA) sowie vor und nach Umstellung der Medikation.** (Median [IQR]), Antihypertensive Medikation (AHM), Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ), tägliche Standarddosis (DDD), Interquartilsabstand (IQR), nicht signifikant (n.s.).

	Vor Umstellung	Nach Umstellung	p
Kalium (mmol/l)	3.6 [0.8]	3.6 [0.7]	<0,001
Blutdruck (mmHg)	150/93	155/91	n.s.
DDD	1.3 [0.8]	1 [0.9]	n.s.
Aldosteron (ng/dl)	139 [160]	148 [138]	<0,05
Renin (mU/l)	5 [10]	5 [9]	n.s.
ARQ (ng/mU)	26 [38]	25 [52]	n.s.

**Tabelle 7: Vergleich der Laborwerte des eingeschlossenen Patientenkollektivs vor und nach Umstellung der Medikation.** (Median [IQR]), Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ), tägliche Standarddosis (DDD), Interquartilsabstand (IQR), nicht signifikant (n.s.).

Beim Vergleich der Laborwerte des gesamten Patientenkollektivs vor und nach Umstellung (Tabelle 7) fällt auf, dass der Serum-Kalium Wert sich signifikant verändert. Auffällig ist, dass die Median-Werte trotz signifikantem p gleich sind. Erst beim Betrachten der Mittelwerte ist nachvollziehbar, dass der Kaliumwert nach Umstellung im Serum sinkt: im Mittelwert ist der Kalium-Wert vor Umstellung bei 3,7 mmol/l, nach Umstellung bei 3,4 mmol/l (Standardabweichung: 1,9 vs. 0,5). Diese Besonderheit kann man am ehesten damit erklären, dass die Messung der Signifikanz sich mathematisch auf den Standardfehler bezieht. Die Medikamentenumstellung scheint also über das gesamte Patientenkollektiv eine Kalium-senkende Wirkung zu haben. Zudem steigt der Aldosteron-Spiegel im Serum signifikant (139 vs. 148 ng/dl,  $p < 0,05$ ). Die Tabelle 6 hat bereits gezeigt, dass das Entfallen der AHM zu einem Ansteigen des Aldosteron-Spiegel sowohl bei PA wie bei EH führt.

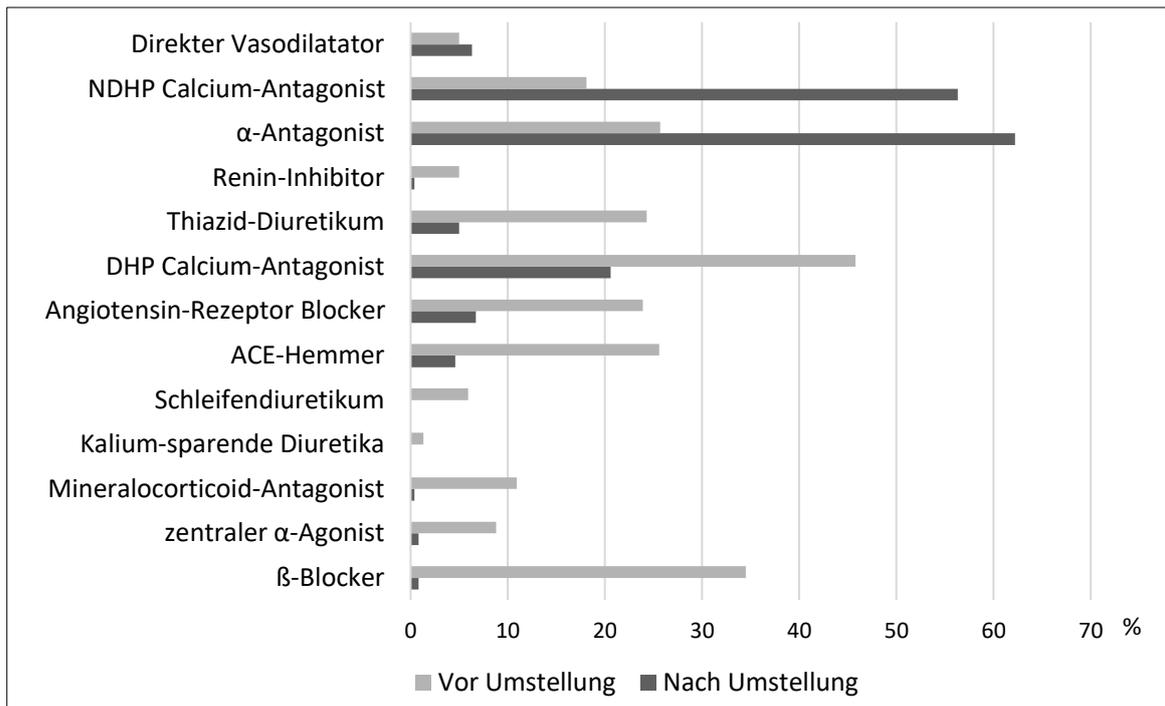
---

### 3.1.2 Medikamenteneinnahme

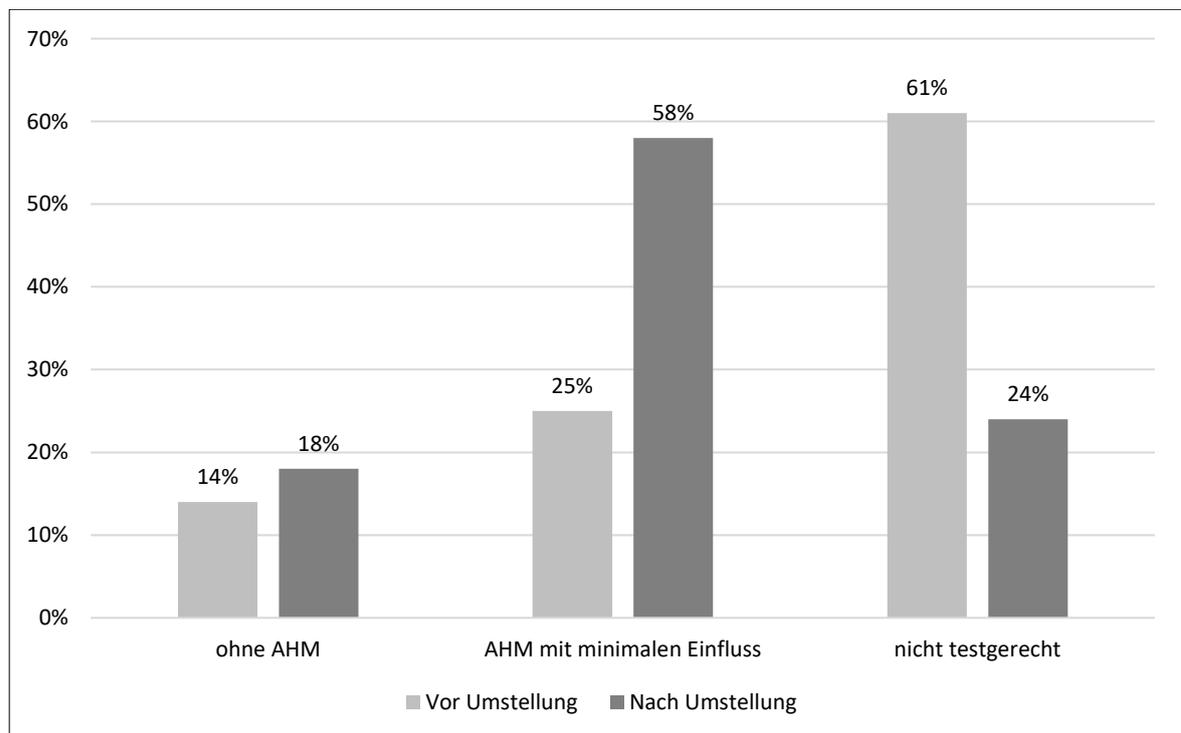
Die erste ARQ-Messung erfolgte standardmäßig im Rahmen der Hypertonie-Sprechstunde der Endokrinologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik IV in München. Die Patienten nahmen zu diesem Zeitpunkt die vom Hausarzt oder Kardiologen verschriebene Medikation. Im Durchschnitt nahmen die Patienten drei Medikamente ein, um den arteriellen Blutdruck zu senken. Trotz dieser Therapie hatten die meisten Patienten eine unzureichend kontrollierte arterielle Hypertonie.

Im gesamten Patientenkollektiv wurden 13 verschiedene AHM-Klassen verordnet. Alle greifen in unterschiedlicher Art und Weise in der Pathophysiologie der Blutdruckregulation ein. Die Abbildung 6 zeigt graphisch den Prozentsatz an Patienten, die eine jeweilige Medikamentengruppe bei der Hypertonie-Sprechstunde eingenommen haben (d.h. vor Umstellung) und den Prozentsatz der Einnahme nach Umstellung der Medikation. Dabei fällt auf, dass die am meisten verordnete Medikamente DHP sowie  $\beta$ -Blocker sind. Aufgrund der fortgeschrittenen Hypertonie oder andere Vorerkrankungen war es nicht in jedem Fall möglich die Medikamente ausschließlich auf  $\alpha$ -Blocker, NDHP und direkte Vasodilatoren umzustellen.

Die Abbildung 7 zeigt den Anteil an Patienten, die vor und nach Umstellung der AHM entweder keine Medikamente einnahmen, nur die AHM mit minimalem Einfluss oder nicht testgerecht umgestellt werden konnten. Initial hatte 61 % der Patienten eine nicht testgerechte Medikation. Nach Umstellung der AHM hatten 58 % der eingeschlossenen Patienten AHM, die nur einen minimalen Einfluss auf das RAAS haben. Der Anteil an Patienten ohne jegliche Medikamente ist lediglich von 14 % auf 18 % gestiegen. Somit hatten insgesamt 76 % der Patienten nach der Umstellung eine testgerechte Medikation im Vergleich zu 39 % vor der Umstellung.



**Abbildung 6: Anteil der von den Patienten eingenommenen antihypertensiven Medikamentenklassen vor und nach Umstellung der Medikation.** Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer), Calciumrezeptor-Blocker vom Dihydropyridin Typ (DHP), Calcium-Antagonisten des Nicht-Dihydropyridin Typs (NDHP).



**Abbildung 7: Anteil der Patienten die vor und nach Umstellung der antihypertensiven Medikation (AHM) keine Medikamente einnahmen, nur die AHM mit minimalem Einfluss oder nicht testgerecht umgestellt werden konnten.**

---

## 3.2 Beschreibung der ARQ-Ergebnisse

### 3.2.1 ARQ-Erstbestimmung

Im Rahmen der Hypertonie-Sprechstunde im Klinikum der Universität München wurden zum Screening des PA die Konzentration der Hormone Aldosteron und Renin im Plasma gemessen. Daraus wird der ARQ berechnet. Die Abbildungen 8 - 10 stellen die Ergebnisse dieser Blutabnahmen graphisch dar. Dabei wurden ausschließlich die 238 eingeschlossenen Patienten einbezogen. Die Gruppe der Patienten mit PA wurde in zwei Unterformen unterteilt: Patienten mit einem APA und mit einer BAH.

Der Median der Aldosteron-Konzentration im Plasma vor Umstellung der Medikation ist bei EH-Patienten signifikant geringer als bei PA-Patienten (89 vs. 164 ng/l,  $p < 0,001$ , Abbildung 8, Tabelle 8). Innerhalb der PA-Unterformen stechen die APA-Patienten mit höheren Aldosteron-Konzentrationen im Vergleich zu den BAH-Patienten hervor (224 ng/l vs. 128 ng/l,  $p < 0,05$ ).

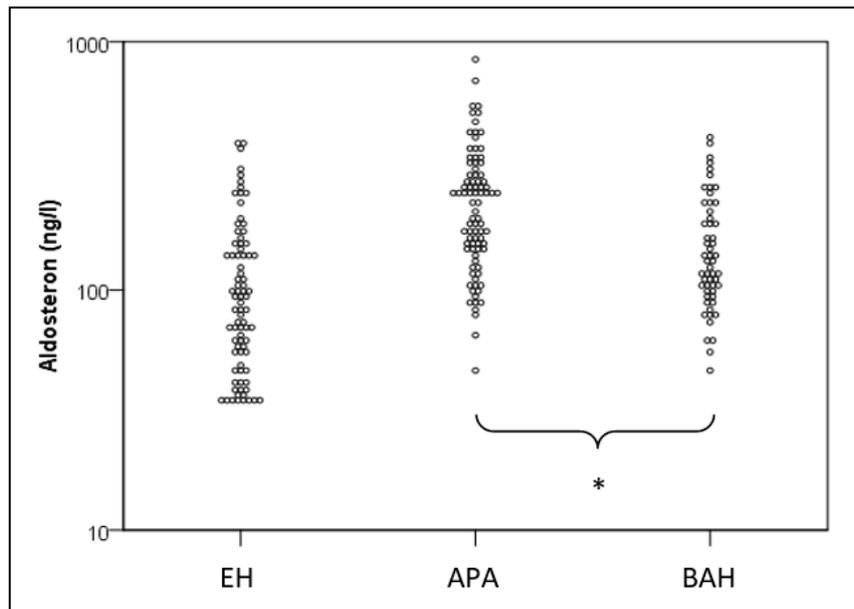
Der Median der Renin-Konzentration unterscheidet sich ebenfalls signifikant zwischen EH- und PA-Patienten (9 vs. 4 mU/l,  $p < 0,001$ , Abbildung 9, Tabelle 8). BAH- und APA-Patienten unterscheiden sich allerdings nicht signifikant (4 vs. 5 mU/l).

Bei dem Vergleich der Ergebnisse des Screening-Parameters ARQ fallen die PA-Patienten mit signifikant erhöhten Werten auf (39 vs. 15 ng/mU,  $p < 0,001$ ; Abbildung 10, Tabelle 8). EH-Patienten haben einen Medianwert des ARQ über dem festgelegten Cut-off der Medizinischen Klinik der Universität München, welcher bei 12 ng/mU liegt. Des Weiteren haben APA-Patienten einen signifikant höheren ARQ als BAH-Patienten (47 vs. 31 ng/mU,  $p < 0,05$ ).

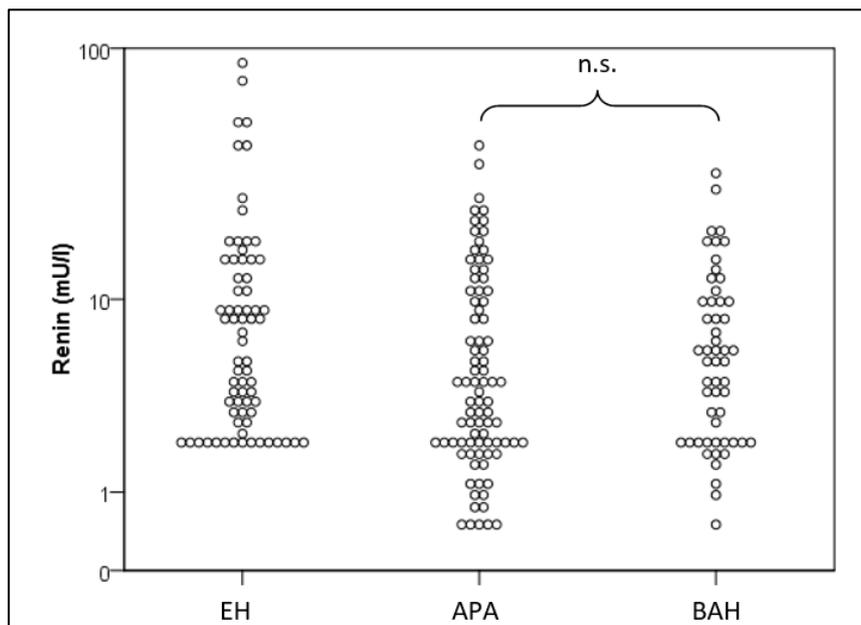
Zusammenfassend haben vor Umstellung EH-Patienten einen relativ niedrigen Aldosteron-Spiegel im Serum, die Renin-Konzentration ist weniger ausgeprägt supprimiert wie bei PA-Patienten und der ARQ liegt im Median leicht oberhalb des Cut-off Werts von 12 ng/l. Die Patienten mit PA hingegen haben hohe Aldosteron-Konzentrationen, ein supprimiertes Renin und hohe ARQ-Werte. Bei den APA-Patienten sind diese Ergebnisse ausgeprägter (Tabelle 8).

	Gesamt (238)	EH (81)	PA		p		
			Alle (157)	APA (86)	BAH (55)	EH vs. PA	APA vs. BAH
Aldosteron (ng/l)	139 [160]	89 [99]	164 [151]	224 [159]	128 [114]	< 0,001	< 0,05
Renin (mU/l)	5 [10]	9 [15]	4 [8]	4 [9]	5 [8]	< 0,001	n.s.
ARQ	26 [38]	15 [21]	39 [62]	47 [86]	31 [39]	< 0,001	< 0,05

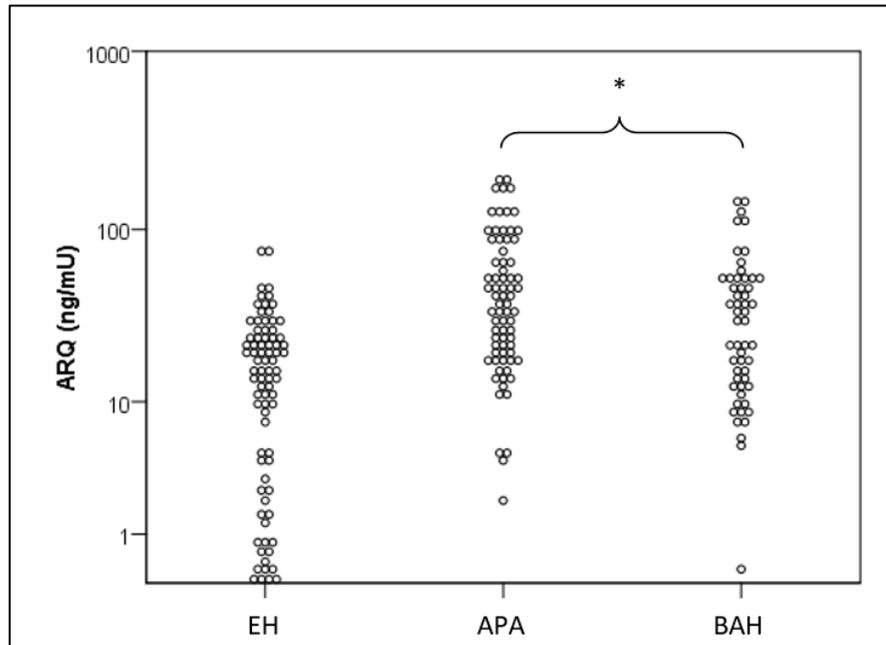
**Tabelle 8: Medianwerte und IQR der Aldosteron- und Renin-Konzentration sowie des ARQ vor Umstellung der Medikation beim gesamten eingeschlossenen Patientenkollektiv bei EH- und PA-Patienten.** Aldosteron-renin-Quotient (ARQ), Aldosteron-produzierendes Adenom (APA), bilaterale Nebennierenhyperplasie (BAH), essentielle Hypertonie (EH), Interquartilsabstand (IQR), primärer Hyperaldosteronismus (PA).



**Abbildung 8: Plasma-Aldosteron-Konzentration vor Umstellung der Medikation der Patienten mit EH im Vergleich zu Patienten mit APA und BAH.** Aldosteron-produzierendes Adenom (APA), bilaterale Nebennierenhyperplasie (BAH), essentielle Hypertonie (EH), \*: signifikant mit  $p < 0,05$ .



**Abbildung 9: Plasma-Renin-Konzentration vor Umstellung der Medikation der Patienten mit EH im Vergleich zu Patienten mit APA und BAH.** Aldosteron-produzierendes Adenom (APA), bilaterale Nebennierenhyperplasie (BAH), essentielle Hypertonie (EH), n.s. nicht signifikant.



**Abbildung 10: Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) vor Umstellung der Medikation der Patienten mit EH im Vergleich zu Patienten mit APA und BAH.** Aldosteron-produzierendes Adenom (APA), bilaterale Nebennierenhyperplasie (BAH), essentielle Hypertonie (EH), \*: signifikant mit  $p < 0,05$ .

### 3.2.2 Vergleich mit der standardisierten zweiten ARQ-Messung

In dem Gesamtkollektiv steigt die Aldosteron-Konzentration im Serum nach Standardisierung der Medikation signifikant (139 vs. 149 ng/l,  $p < 0,05$ ; Tabelle 9). Bei der Serum-Renin-Konzentration sowie dem ARQ war kein signifikanter Unterschied zu erkennen. Allerdings ist zu bemerken, dass die untere Messbarkeitsgrenze des Renins bei 2 mU/l liegt und von vielen Patienten erreicht wird.

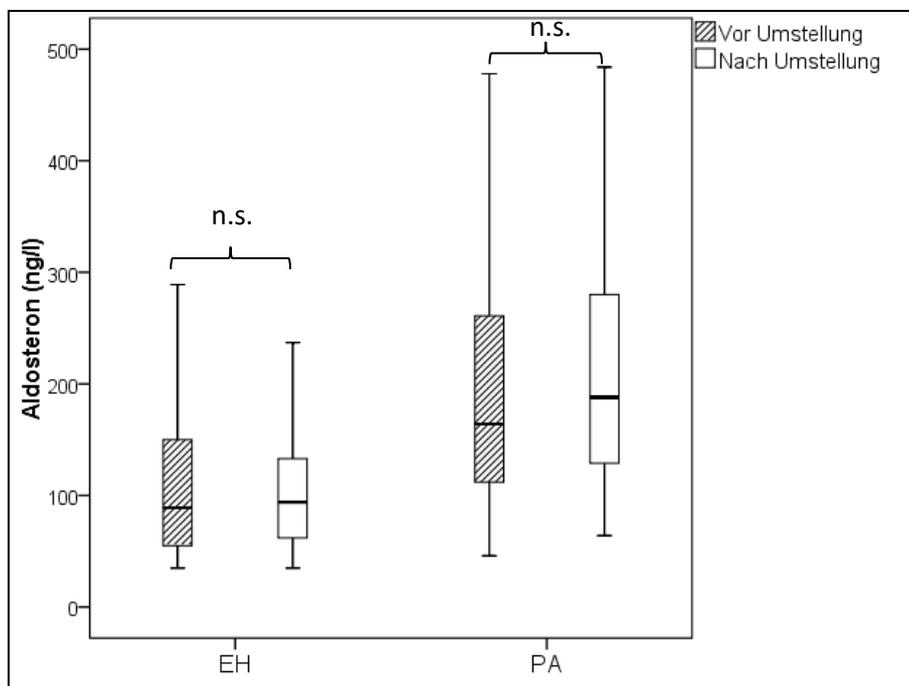
Als Folge der Umstellung der Medikation wurde bei den EH-Patienten eine nicht signifikante Tendenz zu erhöhten Aldosteron-Werten (89 vs. 94 ng/l) und einem niedrigeren ARQ (15 vs. 11 ng/mU) beobachtet (Tabelle 9, Abbildung 11-13). Dabei sank der ARQ im Median unter den Cut-off Wert von 12 ng/mU. Die Serum-Renin Konzentration blieb trotz Umstellung im Median bei 9 mU/l.

Bei den PA-Patienten war ebenfalls eine nicht signifikante Tendenz zu erhöhten Aldosteron-Werten zu beobachten (164 vs. 188 ng/l, Tabelle 9, Abbildung 11). Im Gegensatz zu den EH-Patienten war nach Standardisierung der Medikation eine nicht signifikante Steigerung des ARQ zu sehen. Die Serum-Renin-Konzentration blieb trotz Umstellung im Median bei 4 mU/l.

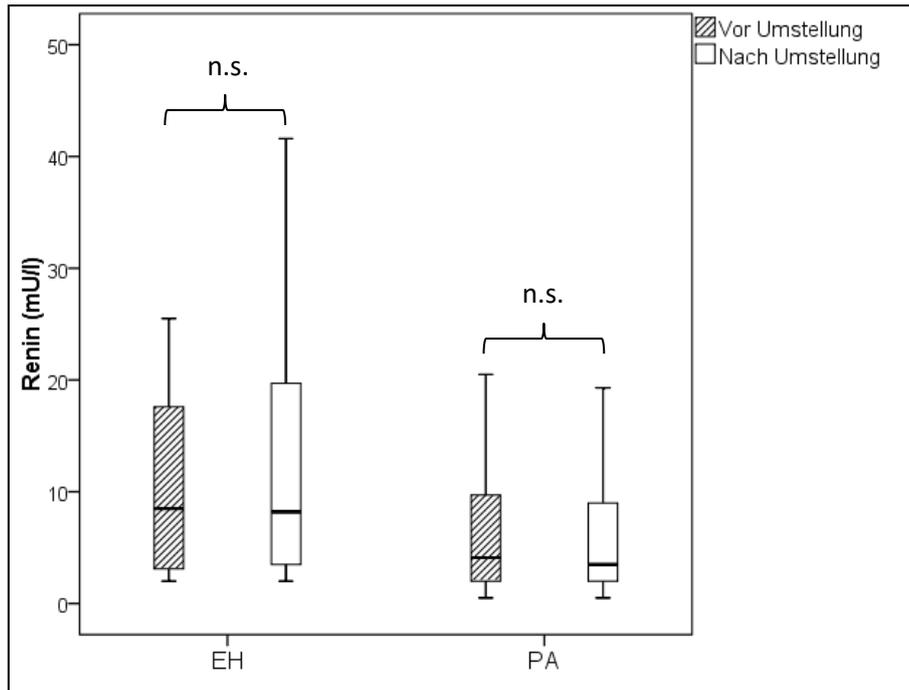
Zwischen den PA-Untergruppen APA und BAH sind außer beim Aldosteron (224 vs. 227,  $p < 0,05$ , Tabelle 9, Abbildung 11) keine signifikanten Unterschiede zu erkennen. Die Tendenzen der Änderungen nach Umstellung der Medikation sind ebenfalls gleich: Erhöhung der Aldosteron-Konzentration und des ARQ und Senkung des Renins (Abbildungen 12, 13).

	Aldosteron (ng/l)			Renin (mU/l)			ARQ (ng/mU)		
	Vor	Nach	p	Vor	Nach	p	Vor	Nach	p
Gesamt	139 [160]	149 [138]	*	5 [10]	5 [9]	n.s.	26 [38]	25 [52]	n.s.
EH	89 [99]	94 [73]	n.s.	9 [15]	9 [15]	n.s.	15 [21]	11 [15]	n.s.
PA	164 [151]	188 [153]	n.s.	4 [8]	4 [8]	n.s.	39 [62]	45 [77]	n.s.
APA	224 [159]	227 [219]	*	4 [9]	3 [7]	n.s.	47 [86]	63 [130]	n.s.
BAH	128 [114]	153 [85]	n.s.	5 [8]	4 [6]	n.s.	31 [39]	36 [41]	n.s.

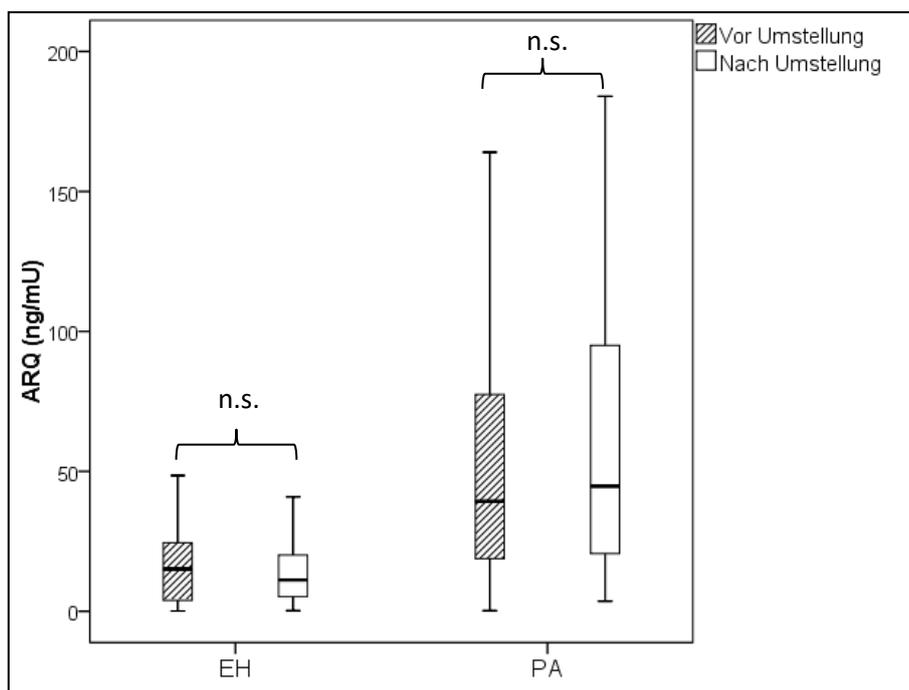
**Tabelle 9: Aldosteron- und Renin- Konzentrationen im Serum sowie ARQ vor und nach Umstellung der Medikation bei dem Gesamtkollektiv, bei EH- und PA-Patienten.** (Median [IQR]), Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ), Aldosteron-produzierendes Adenom (APA), bilaterale Nebennierenhyperplasie (BAH), essentielle Hypertonie (EH), Interquartilsabstand (IQR), primärer Hyperaldosteronismus (PA), \*: signifikant mit  $p < 0,05$ , n.s. nicht signifikant.



**Abbildung 11: Serum Aldosteron-Konzentration vor und nach Standardisierung der Therapie bei EH- und PA-Patienten.** Essentielle Hypertonie (EH), primärer Hyperaldosteronismus (PA), n.s. nicht signifikant.



**Abbildung 12: Serum Renin-Konzentration vor und nach Standardisierung der Therapie bei EH- und PA-Patienten.** Essentielle Hypertonie (EH), primärer Hyperaldosteronismus (PA), n.s. nicht signifikant.



**Abbildung 13: ARQ vor und nach Standardisierung der Therapie bei EH- und PA-Patienten.** Essentielle Hypertonie (EH), primärer Hyperaldosteronismus (PA), n.s. nicht signifikant.

### 3.3 Der Aldosteron-Renin-Quotient

#### 3.3.1 ARQ Stabilität

Für die richtige Interpretation der Studiendaten ist es wichtig zu wissen, ob der ARQ ein stabiler Marker ist, d.h. ob Messungen bei einem Patienten unter gleichen Bedingungen ähnliche Ergebnisse ergeben. Dies ist eine Voraussetzung für die Beurteilung des Einflusses der Medikamentengruppen auf den Messwert. Zur Bestimmung der „Stabilität“ des ARQ haben wir ausschließlich die Laborergebnisse beim Screening und Bestätigungstest der Patienten betrachtet, die zweimal ohne Medikamente oder unter gleicher antihypertensiver Medikation gemessen worden sind. 4 weitere Patientinnen wurden zudem aufgrund des Absetzens anderer Einflussfaktoren (orales Kontrazeptivum) ausgeschlossen. 71 Patienten, 44 PA- und 27 EH-Patienten wurden somit für diese Rechnung einbezogen. In der Tabelle 10 und in der Abbildung 14 sind zu erkennen, wie sich die zwei ARQ-Messungen jeweils für die PA- und EH-Patienten entwickelt haben. Ein pathologisches Ergebnis steht für einen ARQ über oder gleich 12 ng/mU, ein normales Ergebnis bei einem ARQ unter 12 ng/mU. Es wäre zu erwarten, dass die Patienten mit anfänglich pathologischen Ergebnissen bei der zweiten Messung weiterhin pathologische Werte zeigen und genauso bei den Patienten mit normalen Ergebnissen.

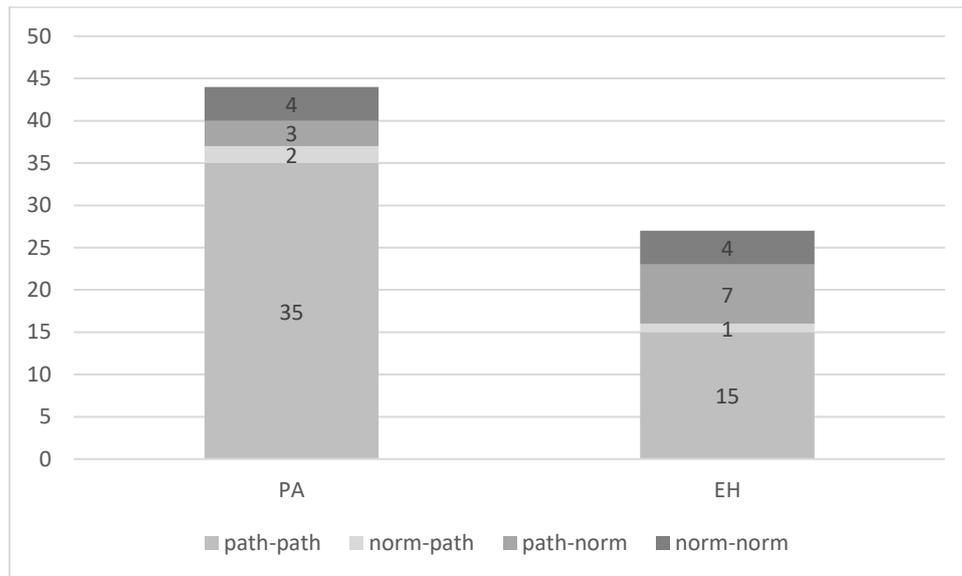
Von den PA-Patienten sind 35 zweimal richtig pathologisch, 4 wiederholt falsch normal und die restlichen 5 wechseln zwischen pathologischen und normalen Werten. Bei den EH-Patienten sind nur 4 richtig normwertig. Dies erklärt sich dadurch, dass die Vergleichsgruppe aus Patienten besteht, die einen Verdacht auf PA haben und verdächtige ARQs aufwiesen. Bei gleicher medikamentöser Bedingung bleiben 15 von 27 EH-Patienten mit falsch pathologischen Ergebnissen. In diesem Kollektiv sind bei 8 der 27 Patienten Schwankungen zwischen pathologischen und normwertigen Ergebnissen zu beobachten.

Konstellationen (pathologisch und normal)		ARQ 1	path	norm	path	norm	Σ
		ARQ 2	path	path	norm	norm	
Patienten	EH	n	15	1	7	4	27
	PA	n	35	2	3	4	44
Gesamt		n	50	3	10	8	71

**Tabelle 10: Ergebnisse der Screenings- und Bestätigungs- ARQ bei Patienten ohne Medikamente oder mit gleichbleibender Medikation.** Normal (norm): ARQ < 12 mg/mU, pathologisch (path): ARQ ≥ 12 mg/mU, Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ), essentielle Hypertonie (EH), primärer Hyperaldosteronismus (PA).

Leider sind diese Fallzahlen niedrig, sodass kein statistisch relevantes Ergebnis zu beobachten ist. Trotz alledem zeigen uns diese Werte, dass eine Schwankung der Testergebnisse um den Cut-off Wert auch bei gleich-bleibender Medikation vorhanden ist. Allerdings wurde in dieser Studie ausschließlich die

medikamentöse Situation betrachtet. Die bestehenden Schwankungen des ARQs können auch aufgrund von technischen Gründen entstehen (Blutabnahmebedingungen) oder aus der Tatsache, dass ein Quotient sehr stark vom Divisor abhängig ist (hier Renin). Schon eine mäßige Konzentrationsveränderung des Renins hat somit große Folgen auf den ARQ. Zudem, wie in dem Absatz 1.2.2 beschrieben, sind die Patienten mit LRH schwer zu kategorisieren. Diese Patienten an der Grenze zum PA können zwischen pathologischen und normwertigen Ergebnissen schwanken.



**Abbildung 14: Anteil der Ergebnisse der Screenings- und Bestätigungs- ARQ bei Patienten ohne Medikamente oder mit gleichbleibender Medikation.** Normal (norm): ARQ < 12 mg/mU, pathologisch (path): ARQ ≥ 12 mg/mU, Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ), essentielle Hypertonie (EH), primärer Hyperaldosteronismus (PA).

### 3.3.2 Absolute Differenz der Laborwerte vor und nach Umstellung der antihypertensiven Medikation

Zur weiteren Untersuchung, wie ausgeprägt Aldosteron, Renin und der ARQ mit oder ohne Umstellung der AHM schwanken, wurde untersucht, wie groß die Veränderungen in den jeweiligen Laborwerten zwischen den beiden Messungen sind (z.B.  $\Delta\text{ARQ} = |\text{ARQ1} - \text{ARQ2}|$ ). Dabei wurden die 71 Patienten ohne medikamentöse Umstellung mit den restlichen Patienten mit Umstellung verglichen (n=167). Die Ergebnisse werden in der Tabelle 11 und den Abbildungen 15 – 17 dargestellt.

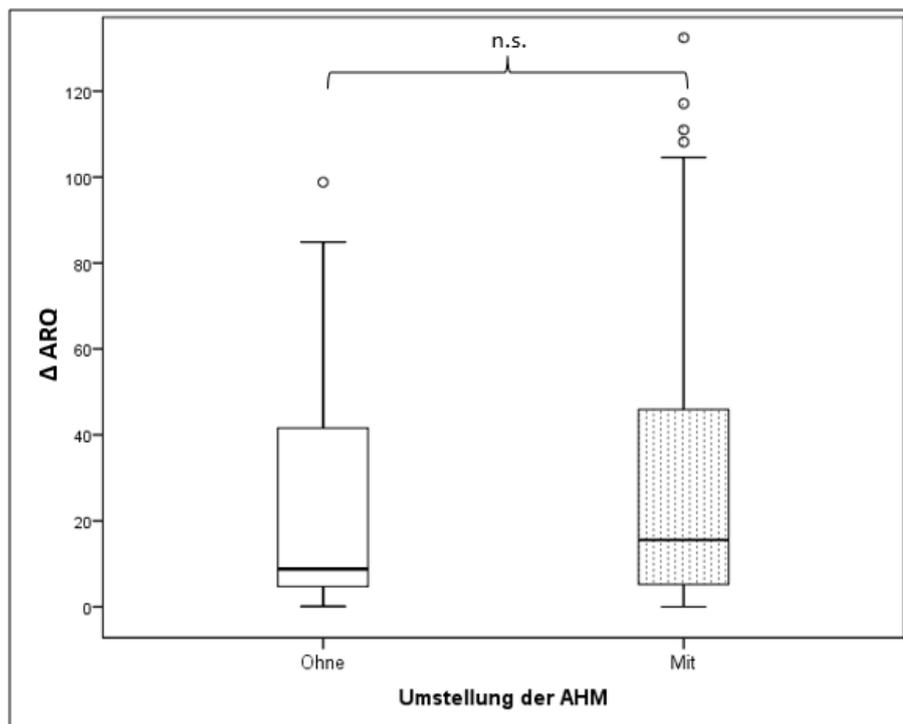
Bei den Patienten ohne Umstellung schwankt der ARQ im Median um 8,8 ng/mU. Bei den Patienten mit medikamentöser Umstellung ist die Differenz -wie zu erwarten- größer: bei 15,6 ng/mU im Median. Allerdings sind die Veränderungen sehr breit, was sich auch bei der Interquartilrange widerspiegelt. Der  $\Delta\text{ARQ}$  zwischen den Gruppen mit und ohne Umstellung ist nicht signifikant. Ähnlich sind die Ergebnisse des  $\Delta\text{Aldosteron}$ : Der Median ist ohne Umstellung bei 40 ng/l, mit Umstellung bei 55 ng/l. Die Ergebnisse sind nicht signifikant aufgrund der großen Schwankungen und Ausreißern. Anders ist es beim  $\Delta\text{Renin}$ , dort gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den Median des  $\Delta\text{Renin}$  (Tabelle 11). Ohne Umstellung

schwanken die Renin-Werte im Median um 2,3 mU/l. Mit Umstellung wird die Differenz größer, im Median um 3,2 mU/l.

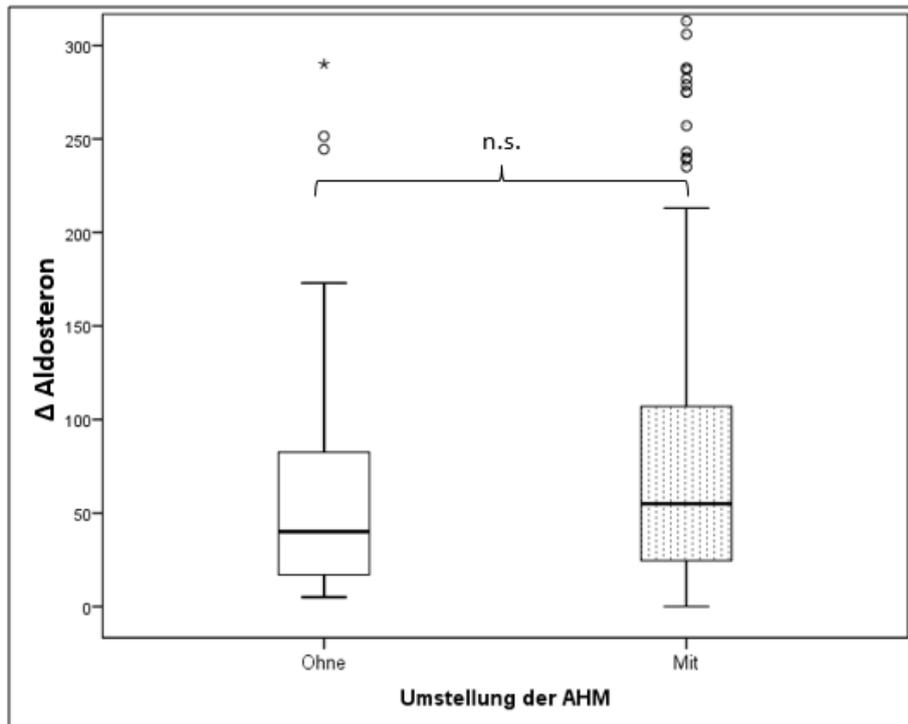
Damit scheint die Umstellung der Medikamente vor allem einen Einfluss auf des Serum-Renin zu haben. Eine weitere Erkenntnis dieser Berechnungen ist, dass auch ohne Umstellung der AHM große Schwankungen in den Ergebnissen von zwei Messungen entstehen können. Dies erschwert die Auswertungen der gesamten Arbeit.

	Ohne Umstellung	Mit Umstellung	<i>p</i>
	N= 71	N=167	
<b>Δ ARQ (ng/mU)</b>	8,8 [38,5]	15,6 [41]	<i>n.s.</i>
<b>Δ Aldosteron (ng/l)</b>	40 [67]	55 [84]	<i>n.s.</i>
<b>Δ Renin (mU/l)</b>	2,3 [4,2]	3,2 [7,9]	< 0,05

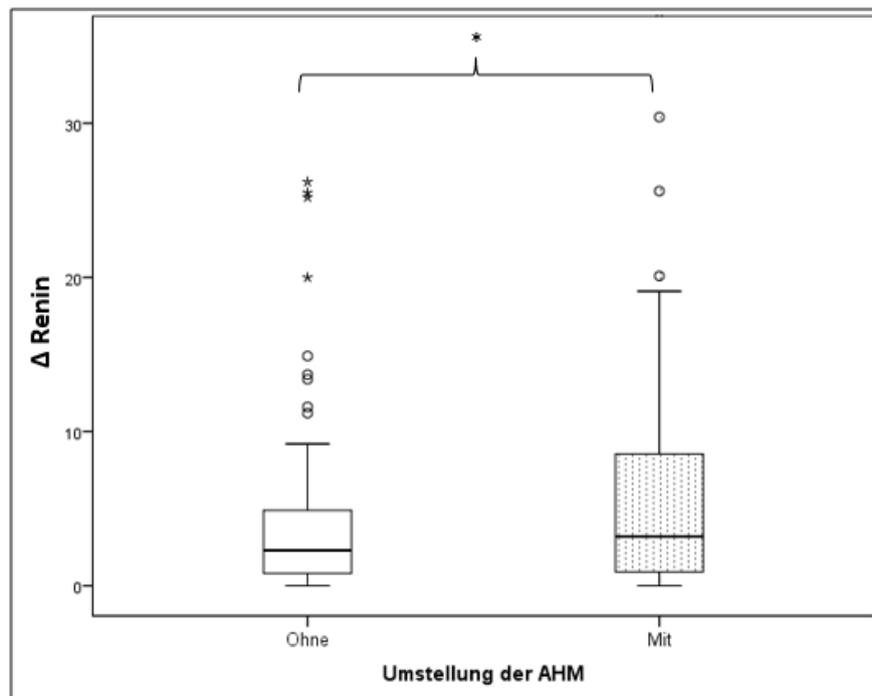
**Tabelle 11: Median der Differenz (Δ) zwischen die ARQ-Werte bei Patienten mit oder ohne Umstellung von Medikamenten.** Median [Interquartilrange], *n.s.*: nicht signifikant, Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ).



**Abbildung 15: ΔARQ bei Patienten mit oder ohne Umstellung von Medikamenten.** Die horizontale Achse wurde zur besseren Darstellung verkürzt, die maximalen Ausreißer sind somit auf diese Graphik nicht sichtbar.  $\Delta\text{ARQ} = |\text{ARQ}_1 - \text{ARQ}_2|$ , AHM: antihypertensive Medikation, Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ), *n.s.*: nicht signifikant.



**Abbildung 16:  $\Delta$ Aldosteron bei Patienten mit oder ohne Umstellung von Medikamenten.** Die horizontale Achse wurde zur besseren Darstellung verkürzt, die maximalen Ausreißer sind somit auf diese Graphik nicht sichtbar.  $\Delta$ Aldosteron =  $|\text{Aldosteron1} - \text{Aldosteron2}|$ , AHM: antihypertensive Medikation, Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ), n.s.: nicht signifikant.



**Abbildung 17:  $\Delta$ Renin bei Patienten mit oder ohne Umstellung von Medikamenten.** Die horizontale Achse wurde zur besseren Darstellung verkürzt, die maximalen Ausreißer sind somit auf diese Graphik nicht sichtbar.  $\Delta$ Renin =  $|\text{Renin1} - \text{Renin2}|$ , AHM: antihypertensive Medikation, Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ), \*: signifikant mit  $p < 0,05$ .

### 3.3.3 Sensitivität und Spezifität des ARQ

Ein wichtiges Kriterium für die Güte eines Screening-Tests ist die Sensitivität und Spezifität des Testes. Für diese Berechnung wurden alle eingeschlossenen Patienten herangezogen. Ein positives Ergebnis wurde definiert als ARQ > 12 ng/mU in Kombination mit einem Aldosteron-Wert über 50 ng/l. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 12 erfasst.

In dem Patientenkollektiv dieser Arbeit liegt die Sensitivität des ARQ bei 87 %. Sie liegt bei den APAs bei 94 %, bei den BAH-Patienten etwas geringer (81 %). Die schlechte Spezifität von 51 % ist damit zu erklären, dass nur die Patienten mit verdächtigen ARQs zum Bestätigungstest eingeladen worden sind, aber dass zwei ARQ-Messungen notwendig sind, um in diese Studie eingeschlossen zu werden.

Nach Standardisierung der Medikation steigt die Sensitivität bis zu 91 %, die Spezifität steigt auf 59 %. Die Sensitivität für die APA bleibt allerdings mit 94 % stabil. Diese Ergebnisse veranschaulichen die Bedeutung der Umstellung der AHM zur Verbesserung der Sensitivität und Spezifität des ARQ.

Vor Umstellung	PA			EH		
	Alle PA	APA	BAH			
ARQ positiv	136	64	72	40	Positiv prädiktiver Wert	77 %
ARQ negativ	21	4	17	41	Negativ prädiktiver Wert	66 %
	Sensitivität			Spezifität		
	<b>87%</b>	94%	81%	<b>51 %</b>		

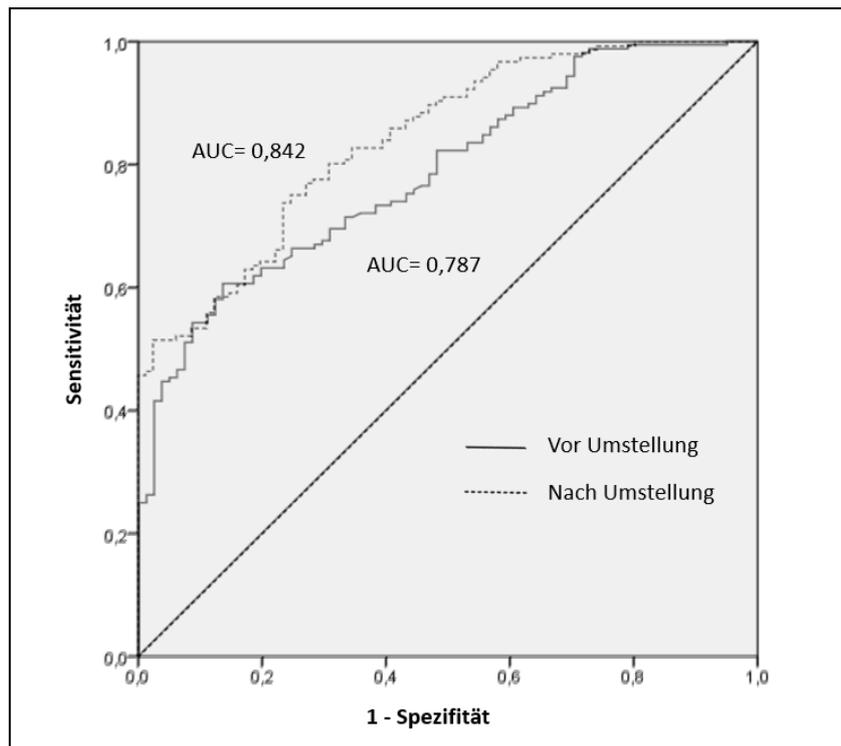
**Tabelle 12: Berechnung der Sensitivität und Spezifität des ARQ (Cut-off Wert: ARQ > 12 ng/mU und Aldosteron > 50 ng/l) vor Umstellung der AHM mit allen eingeschlossenen Patienten und mit Untertrennung der Ergebnisse für Patienten mit APA und BAH.** Antihypertensive Medikation (AHM), Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ), Aldosteron-produzierendes Adenom (APA), bilaterale Nebennierenhyperplasie (BAH), essentielle Hypertonie (EH), primärer Hyperaldosteronismus (PA).

Nach Umstellung	PA			EH		
	Alle PA	APA	BAH			
ARQ positiv	142	64	78	33	Positiv prädiktiver Wert	73,5 %
ARQ negativ	15	4	11	48	Negativ prädiktiver Wert	80 %
	Sensitivität			Spezifität		
	<b>91 %</b>	94 %	88 %	<b>59 %</b>		

**Tabelle 13: Berechnung der Sensitivität und Spezifität des ARQ (Cut-off Wert: ARQ > 12 ng/mU und Aldosteron > 50 ng/l) nach Umstellung der AHM mit allen eingeschlossenen Patienten und mit Untertrennung der Ergebnisse für Patienten mit APA und BAH.** Antihypertensive Medikation (AHM), Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ), Aldosteron-produzierendes Adenom (APA), bilaterale Nebennierenhyperplasie (BAH), essentielle Hypertonie (EH), primärer Hyperaldosteronismus (PA).

### 3.3.4 ROC-Analyse

Eine ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic) stellt eine Grenzwertoptimierungskurve graphisch dar. Die Abbildung 18 zeigt die ROC-Analysen für den Screening-Parameter ARQ, unter laufender Medikation und nach Umstellung der Medikamente. Die Fläche unter der Kurve (Area under the Curve, AUC) steigt nach Umstellung der Medikation (0,842 vs. 0,787, Abbildung 18). Dieses Ergebnis spricht für bessere Screening-Verhältnisse bei Patienten mit standardisierten antihypertensiven Medikamenten.



**Abbildung 18: ROC-Analyse des ARQ vor und nach Umstellung der Medikation.** Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ), Area under the Curve (AUC), Receiver Operating Characteristic (ROC).

### 3.3.5 Überlegung eines neuen Grenzwertes

Es stellt sich die Frage, wie sich die Sensitivität und Spezifität bei Senkung des Cut-off des ARQs auf 10 ng/mU verändert. Die Tabelle 14 vergleicht die Sensitivität und Spezifität des ARQ bei den Cut-off Werten von 10 und 12 ng/mU. Ohne Standardisierung der Medikation würde sich die Sensitivität um 3 % verbessern (88 vs. 91 %). Somit würden mehr tatsächlich Kranke erkannt werden. Allerdings sinkt die Spezifität um 5 Punkte, d.h. es würden vermehrt gesunde Patienten fälschlich als krank gescreent werden (36 vs. 41 %). Letztendlich wäre es durch eine Cut-off Senkung möglich, mehr kranke Patienten durch das Screening zu entdecken und zu therapieren. Andererseits würden viele umsonst zum Bestätigungstest geladen werden. Diese Patienten würden mit der Belastung des Bestätigungstests konfrontiert werden. Außerdem entstehen Mehrkosten durch die Zusatzuntersuchungen.

ARQ Grenzwert (ng/mU)	Sensitivität		Spezifität	
	10	12	10	12
Vor Umstellung	91 %	88 %	36 %	41 %
Nach Umstellung	94 %	90 %	46 %	52 %

**Tabelle 14: Vergleich der Sensitivität und Spezifität des Aldosteron-Renin-Quotients (ARQ) vor und nach Umstellung der Medikation mit Cut-off Werten von 10 und 12 ng/mU.**

Bei den Patienten dieser Studie werden durch die Senkung des Grenzwertes auf 10 ng/mU vor allem mehr Patienten mit BAH erkannt (82 Patienten mit richtig positivem Screening statt 78). Bei Patienten mit APA wurde lediglich ein einzelner Patient zusätzlich richtig gescreent.

### 3.4 Einfluss der Medikamentengruppen auf den ARQ

Um den Einfluss der Medikamente auf den ARQ zu beurteilen, wurde jede einzelne Medikamentengruppe einzeln untersucht. Dafür wurden nur die Patienten eingeschlossen, die vor Umstellung das Medikament eingenommen haben und es dann nach testgerechter Standardisierung der Medikation abgesetzt haben. Durch diese strengen Voraussetzungen wurde das Patientenkollektiv für jede Gruppe immer geringer. Nur die fünf wichtigsten Gruppen mit ausreichend Patienten wurden hierbei berücksichtigt (Tabelle 15): Die  $\beta$ -Blocker, die Dihydropyridine (DHP), die Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB), die Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer) und die Thiazide. Allerdings ist zu beachten, dass die Patienten vor der Umstellung meistens noch weitere Medikamente eingenommen haben.

	N			Einfluss auf		
	Gesamt	PA	EH	Aldo	Renin	ARQ
$\beta$ -Blocker	59	38	21	↓	↘	FP
DHP	58	41	17	↓	↑	FN
ARB	34	20	14	↓	↑	FN
ACE - Hemmer	42	26	16	↘	↗	FN
Thiazid	36	25	11	↓	↑	FN

**Tabelle 15: Einfluss von fünf Medikamentengruppen auf das Aldosteron, Renin und ARQ vor und nach Umstellung der Medikation.** Schräge Pfeile: Tendenz zu hohen oder niedrigen Werten. Senkrechte Pfeile: signifikant erhöhte oder erniedrigte Werte. Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer), Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB), Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ), Calciumrezeptor-Blocker vom Dihydropyridin Typ (DHP), essentielle Hypertonie (EH), falsch positiv (FP) oder falsch negativ (FN), primärer Hyperaldosteronismus (PA).

Für jede Medikamentengruppe wurde der Einfluss auf das Aldosteron und Renin im Blut ermittelt und folglich der Effekt auf den ARQ. Untersucht wurde, ob die Medikamente falsch positive (FP) oder falsch negative (FN) Ergebnisse zur Folge haben. Die beobachteten Ergebnisse entsprechen denjenigen,

der Endocrine Society Guideline [7]. Lediglich der Einfluss der Thiazide auf das Aldosteron stimmt nicht überein: die Ergebnisse der hier präsentierten Studie finden eine signifikante Verminderung des Aldosterons durch die Thiazide und keine Erhöhung.

Um den Einfluss der Medikamente zu quantifizieren, wurde die Sensitivität und Spezifität für jede Gruppe berechnet, einmal mit Einnahme des Medikamentes (und meistens auch noch weiterer Medikamente) und anschließend nach Umstellung der Medikamente auf Verapamil und/oder Doxazosin oder keine Medikamente. Die drei Medikamentengruppen DHP, ARB und ACE-Hemmer haben mehr Einfluss als bislang gedacht: Nach Umstellung steigt die Sensitivität des ARQ in diesen Patientenkollektiv um mehr als 10 % (Tabelle 16).

	Sensitivität des ARQ		Spezifität des ARQ	
	Vor Umstellung	Nach Umstellung	Vor Umstellung	Nach Umstellung
β -Blocker	92 %	95 %	33 %	43 %
DHP	83 %	98 %	59 %	47 %
ARB	89 %	100 %	44 %	50 %
ACE-Hemmer	70 %	95 %	57 %	50 %
Thiazide	84 %	92 %	73 %	73 %

**Tabelle 16: Einfluss von fünf Medikamentengruppen auf den ARQ vor und nach Umstellung der Medikation.** Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer), Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB), Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ), Calciumrezeptor-Blocker vom Dihydropyridin Typ (DHP).

---

## **IV Diskussion**

### **4.1 Ziel der Arbeit**

Der PA ist mit einer geschätzten Prävalenz von 5 - 13 % aller Hypertonien die häufigste Ursache einer endokrinen Hypertonie (5). Aufgrund der schwerwiegenden Folgen einer langjährigen Hypertonie, die sich bei guten therapeutischen Möglichkeiten wirkungsvoll bekämpfen lassen, ist eine PA-Diagnostik essentiell wichtig (10, 11, 48). Aktuell ist der ARQ der Screening-Parameter der Wahl und der Kochsalzbelastungstest der häufigste Bestätigungstest (21, 49).

Der Screening-Test hat eine bedeutende Rolle: Er soll mit hoher Sensitivität alle an PA erkrankte Menschen detektieren können, ohne dabei die Rate an falsch-positiven Ergebnissen zu hoch zu halten. Es ist bekannt, dass viele Faktoren einen Einfluss auf den ARQ haben: Sowohl vermeidbare Faktoren wie Tageszeit, Stauung bei Blutabnahme, Körperlage und Medikamente, aber auch nicht beeinflussbare Größen wie das Geschlecht haben Auswirkungen auf das Screening (27, 28, 31, 35, 50). Um die Diagnostik des PA zu verbessern, ist es von großer Bedeutung diese Einflüsse besser einschätzen und quantifizieren zu können (51).

Ziel dieser Arbeit ist es, durch eine prospektive Analyse den Einfluss der hypertensiven Medikation auf den ARQ zu untersuchen. Außerdem soll - soweit im Rahmen einer unizentrischen Studie möglich - die Auswirkung einzelner Antihypertensiva-Gruppen beschrieben werden. Des Weiteren können diese Einflüsse auf EH-Patienten und PA-Patienten bzw. auf die Untergruppen APA und BAH verglichen werden. Schließlich sollen Fragen zur Überlegung eines neuen ARQ-Grenzwertes weitergeführt werden. Mit dieser Arbeit und der besseren Kenntnisse über die Einflüsse der Antihypertensiva soll eine bessere Diagnostik des PA ermöglicht werden.

### **4.2 Vor- und Nachteile des Studiendesigns**

#### **4.2.1 Münchner Zentrum des deutschen Conn-Registers - Else Kröner-Fresenius Hyperaldosteronismus-Register**

Die Patienten, die in dieser Arbeit eingeschlossen wurden, gehören zum prospektiven Münchner Kollektiv des deutschen Conn-Registers - Else Kröner-Fresenius Hyperaldosteronismus-Register.

Das Münchner Zentrum ist das größte und am längsten bestehenden Zentrum des deutschen Conn-Registers - Else Kröner-Fresenius Hyperaldosteronismus-Register. Die diagnostischen und therapeutischen Verläufe sind seit längerer Zeit optimiert. Außerdem werden die Patienten seit 2008

---

prospektiv erfasst, was eine bessere Qualität der Daten bedeutet. Durch die Begrenzung der Studie auf ein einziges Zentrum lassen sich die Ergebnisse besser interpretieren: Die Prozesse in diesem Zentrum beginnend mit einem ersten Verdacht auf einen PA über die diagnostischen Schritte bis hin zur Therapieeinleitung laufen zum einen vereinheitlicht ab und werden zum anderen mit identischen Labormethoden betrieben.

Allerdings ist durch dieses Design nur eine begrenzte Analyse von Patienten möglich, da sich die Ergebnisse auf die Population von München und Umgebung beschränken.

#### **4.2.2 Essentielle Hypertonie - Vergleichsgruppe**

Die EH-Vergleichsgruppe besteht aus den Patienten mit starker und schlecht einstellbarer Hypertonie, die sich zwischen Juni 2012 und Dezember 2013 in der Hypertonie-Sprechstunde der endokrinologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV des Klinikums München vorgestellt haben. Es stellen sich sowohl ältere als auch jüngere Patienten mit einer starken und schlecht einstellbaren arteriellen Hypertonie in der Sprechstunde vor.

Es wurden Patienten mit einem primär verdächtigen initialen ARQ und einem darauffolgenden unauffälligen Bestätigungstest in die Vergleichsgruppe eingeschlossen. Diese Einschränkung war aus dem Grund notwendig, da zwei gemessene ARQs, einmal vor und einmal nach Umstellung der Medikation, verglichen werden. Alle Patienten mit ARQ-Messungen außerhalb des Klinikums oder mit initial unbekannter Medikation mussten ebenfalls ausgeschlossen werden. Die Beschränkung der Vergleichsgruppe auf die Patienten der Sprechstunde und die Einschlusskriterien verbessert zwar die Datenqualität des Kollektivs, spiegelt allerdings weniger die Realität der gesamten Bandbreite der arteriellen Hypertonie wider.

### **4.3 Einfluss weiterer Faktoren**

#### **4.3.1 Medikation**

Die Patienten kommen unselektiert zur Hypertonie-Sprechstunde der endokrinologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV München. Die Patienten kommen entweder selbständig, oder wurden von ihrem Hausarzt, Kardiologen oder Endokrinologen überwiesen. Die Patienten kommen mit der vom Arzt verordneten antihypertensiven Medikation. Da die Patienten in der Regel eine schwer einstellbare Hypertonie haben, nehmen diese oft eine Kombination von zahlreichen Antihypertensiva ein. In dieser Studie wurden die ARQs vor und nach Umstellung der antihypertensiven Medikation verglichen. Des Weiteren wurde der Einfluss einzelner Medikamentengruppen verglichen: Dafür wurden nur die Patienten ausgewählt, die die jeweils zu untersuchende Medikamentenklasse initial eingenommen und

---

sie bei Umstellung abgesetzt haben. Durch die zahlreiche gleichzeitig eingenommene Medikation ist der Einfluss einer einzelnen Medikamentengruppe schwer von weiteren Einflüssen zu unterscheiden. Um daher einzelne Medikamenteneinflüsse ermitteln zu können, werden große Patientenkollektive benötigt. Deswegen wurde die Untersuchung des Einflusses der einzelnen Medikamentenklassen auf die fünf häufigsten beschränkt.

Die Patienten nehmen nicht ausschließlich AHM ein, sondern viele werden wegen weiteren Krankheiten ebenfalls medikamentös behandelt. Die meisten Medikamente haben keinen bekannten Einfluss auf das RAAS. Allerdings ist bekannt, dass gewisse Medikamente, wie orale Kontrazeptiva, Antidepressiva wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Schmerzmittel wie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) (Tabelle 2, (27)) einen Einfluss auf den ARQ haben. Die Einflüsse dieser Medikamente konnten in dieser Arbeit nur bedingt berücksichtigt werden.

#### **4.3.2 Tageszeit**

Durch bereits durchgeführte Studien ist bekannt, dass die Tageszeit einen Einfluss auf den ARQ hat (28, 52): ARQ-Messungen sind in der Früh höher wie zu anderen Tageszeiten. Dies beruht unter anderem auf der zirkadianen Rhythmik von ACTH, die einen positiven Einfluss auf die Aldosteron-Ausschüttung hat. Die erste ARQ-Messung im Rahmen der Hypertonie-Sprechstunde erfolgte allerdings in Abhängigkeit der Uhrzeit des Sprechstundentermins des Patienten. Bei der zweiten ARQ-Messung im Rahmen des Bestätigungstests erfolgte die Blutabnahme standardisiert: Der Kochsalz-Belastungstest beginnt stets um 8:00 morgens und die ARQ-Messung wird mit Hilfe der Basalwerte des Aldosterons und Renins bei Testbeginn berechnet.

#### **4.3.3 Geschlecht und Alter**

Auch das Geschlecht bzw. der Menstruationszyklus der Frau und das Alter mit sinkenden Renin-Konzentrationen haben bekanntermaßen einen Einfluss auf das Aldosteron und Renin im Körper (27, 35, 53). Diese Einflussfaktoren konnten in dieser Studie nicht vermieden werden.

#### **4.3.4 Natrium- und Kalium-Konzentrationen im Blut**

Der Salzkonsum der Patienten kann einen Einfluss auf die Laborergebnisse und den ARQ haben. Eine niedrige Salzaufnahme führt zu einer erhöhten Renin-Sekretion im Körper mit nachfolgendem Absinken des ARQ. Eine gesteigerte Salzzufuhr hingegen führt zu erhöhten ARQ-Ergebnissen (54, 55). Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Gewohnheiten des Salzkonsums der Patienten nicht erfragt und nicht berücksichtigt.

---

Des Weiteren ist bekannt, dass die Kalium-Konzentration im Körper einen starken Einfluss auf die Aldosteron-Sekretion ausübt (29). Eine nicht korrigierte Hypokaliämie kann die Aldosteron-Sekretion supprimieren und es kommt zu falsch negativen Ergebnissen (54, 55). Im Rahmen der PA-Diagnostik wurde - soweit möglich – versucht, die Hypokaliämie-Patienten mit Kalium-Brausetabletten und -Kapseln zu substituieren. Trotz allem kam es vereinzelt zu persistierenden Hypokaliämien aufgrund zu niedriger Dosierung, Unverträglichkeit oder fehlender Compliance dieser Patienten. Wenn es aufgrund von Hämolyse im Rahmen von verlängerten Stauungszeiten oder festen Faustschlüssen bei schwierigen Blutabnahmen zu falsch erhöhten Kalium-Konzentrationen kam, konnte eine Hypokaliämie allerdings unentdeckt bleiben (56, 57). Daher wird im Münchner Zentrum des deutschen Conn-Registers - Else Kröner-Fresenius Hyperaldosteronismus-Register auf die Blutabnahmebedingungen streng geachtet: Erfahrene Mitarbeiter nehmen das Blut ungestaut ab. Allerdings kann es trotz großer Vorsicht weiterhin zu verfälschten Werten kommen.

## **4.4 Assay und Grenzwerte**

### **4.4.1 Assay**

Um die Vergleichbarkeit der Messungen zu gewährleisten, wurden für die statistischen Analyse dieser Arbeit alle vom Fremdlabore ermittelten Laborwerte ausgeschlossen. Die Aldosteron-Messungen im endokrinologischen Labor des Klinikums der Universität München erfolgten mit Coat-A-Count Radioimmunoassays (Siemens) und die aktive Reninkonzentration mit Liaison Chemiluminescence Assay (Diasorin). Bei jeder laborchemischen Messung kann es zu Messungenauigkeiten kommen, die sich in den Messergebnissen widerspiegeln können. Im Rahmen dieser Ungenauigkeiten ist es z.B. bei der Messung der Renin-Konzentration im Serum mit der genannten Labormethode nicht möglich, Werte unterhalb von 2 mU/l anzugeben. In der aktuellen Arbeit wurde in diesem Fall der ARQ mit dem angenommenen Wert „2 mU/l“ berechnet. Allerdings ist das Ergebnis eines Quotienten stark von seinem Divisor abhängig, beim ARQ ist das die aktive Renin-Konzentration. Bei einer unbekanntem Ergebnis-Bandbreite von 0 bis 2 mU/l kann das ARQ-Ergebnis stark variieren, was die Interpretation des Ergebnisses schwierig gestaltet.

### **4.4.2 Ausreißer**

In den serologischen Ergebnissen der Patienten, die als Grundlage dieser Arbeit dienen, sind einige massiv erhöhte Laborwerte dabei, sogenannte „Ausreißer“. Nicht glaubwürdige Werte wurden nicht berücksichtigt, die anderen blieben in den Berechnungen eingeschlossen. Diese Ausreißer haben einen großen Einfluss auf die statistische Analyse. Zur Vermeidung von Verfälschungen wurde stets der Median-Wert statt des Mittelwerts angegeben. Nichtsdestotrotz sind die Ausreißer oft der Grund für die große Streubreite von Ergebnissen.

---

#### 4.4.3 Grenzwerte und Niedrig-Renin Hypertonie

Die Diagnose des PA bzw. dessen Ausschluss beruht vor allem auf festgelegte Grenzwerte (58). Zum Beispiel werden in den ersten Schritten der Diagnostik die Patienten mit einen „unauffälligen“ ARQ nicht weiter untersucht. Dieser Grenzwert lag bei Durchführung dieser Arbeit bei 12 ng/mU und soweit keine Faktoren mit falsch-negativen Einflüssen vorlagen, galten diese Patienten als „nicht auffällig“. Des Weiteren beruht die Diagnose des PA auf dem Ergebnis des Bestätigungstests, wofür am häufigsten der Kochsalzbelastungstest angewendet wird. Nach Gabe von 2 Litern Kochsalzlösung 0,9 % sollte 4 Stunden später die Aldosteron-Konzentration im Serum unter 50 ng/l supprimiert sein. Diese Grenzwerte bedeuten eine gewisse diagnostische Unsicherheit. Um dieser Unsicherheit entgegenzuwirken, wird in der endokrinologischen Ambulanz der Universität München bei nicht eindeutigen Ergebnissen des Kochsalzbelastungstests ein weiterer Bestätigungstest durchgeführt, der Captopril-Test.

Die Grenzwert-Problematik spiegelt sich in der unklaren Situation der Patienten mit LRH wider: Im Rahmen der Diagnostik des PA lässt sich die LRH aufgrund eines fließenden Überganges nicht eindeutig von Patienten mit BAH unterscheiden. Anders als die letzteren haben Patienten mit LRH supprimierte Renin-Konzentrationen im Blut bei normal- bis grenzwertig erhöhten Aldosteron-Werten. Eine ARQ-Messung ist daher häufig pathologisch, allerdings wird Aldosteron im Kochsalz-Belastungstest ausreichend supprimiert. Die Kategorisierung in BAH oder LRH bleibt abhängig von den ausgesuchten Normwerten für Aldosteron und deren Suppression im Rahmen eines Kochsalz-Belastungstests.

#### 4.5 Mögliche Konsequenzen der Studie für die Praxis

In einem ambulanten Setting stellt die Umstellung einer antihypertensiven Therapie für die behandelnden Ärzte eine ernst zu nehmende Herausforderung dar. Die Blutdruckwerte der Patienten können schnell außer Kontrolle geraten und eine klinische Zustandsverschlechterung als Folge haben (39). Die Compliance der Patienten ist schwach, und der ARQ wird nur ungern und zu selten erhoben. Trotz der Ergebnisse und bekannten Beeinflussung der Medikamente ist es gerechtfertigt zu fragen, welche Vorgehensweise die effektivste ist.

Ein Vorschlag wäre es, den Hausärzten zu empfehlen unter laufender Medikation zu screenen. Die Patienten mit einem verdächtigen ARQ oder einer Hypokaliämie müssten in ein spezialisiertes Zentrum überwiesen werden (16). Für die weiterführende Diagnostik werden die Medikamente im spezialisierten Zentrum unter ärztlicher Betreuung umgestellt. Nach dieser Vorgehensweise würden laut den Ergebnissen dieser Studie bei den Patienten mit negativem ARQ 13 % der PA-Patienten übersehen, davon 5 % mit APA. Andererseits würden durch das breite Screening mehr Patienten diagnostiziert werden, und dies in früheren Stadien, was einen besseren Therapieerfolg verspricht.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Einnahme von DHP, ARB und ACE-Hemmer eine stärkere falsch-negative Wirkung auf den ARQ hat als bislang angenommen. Eine standardisierte Umstellung dieser Medikation ist jedoch im hausärztlichen Alltag kaum durchführbar, da diese die häufigsten verordneten Antihypertensiva sind. Eine Überweisung in ein spezialisiertes Zentrum ist bei negativem ARQ, aber begründetem Verdacht auf PA, somit gerechtfertigt.

Die aktuelle Leitlinie der Endocrine Society (16, 59) betont ebenfalls die Schlüsselrolle der Hausärzte in der Diagnostik des PA. Zudem wurde in Studien in Anbetracht des erhöhten kardiovaskulären Risikos auch vorgeschlagen, alle Patienten mit arterieller Hypertonie auf PA zu screenen (60, 61). Es gilt das Bewusstsein der Hausärzte für die Häufigkeit und Relevanz dieser Erkrankung zu steigern, und ihnen hierfür einen einfachen Screening-Test zu Verfügung zu stellen. Das letztere ist leider noch nicht vorhanden und die Entwicklung eines solchen Screening Tests obliegt der Forschung. Inwiefern eine medikamentöse Umstellung dann noch empfohlen wird, bleibt unklar. Des Weiteren wird empfohlen, dass eine Therapie mit niedrig-dosierten MRA bei Risiko-Patienten, die kein Screening machen können oder wollen, frühzeitig begonnen wird.

---

## V Zusammenfassung

Der PA ist die häufigste Ursache für einen endokrinen Hypertonus und ist durch seine guten therapeutischen Möglichkeiten von großer medizinischer und sozioökonomischer Relevanz (5). Um die kardiovaskulären Nebenwirkungen eines langjährigen Hypertonus zu vermeiden, ist es notwendig, die betroffenen Patienten so früh wie möglich zu erkennen und zu therapieren (10, 11, 48). Dafür muss einerseits das Bewusstsein für diese Erkrankung bei den Ärzten gesteigert und andererseits die Diagnostik optimiert werden (61-63).

Der ARQ wird bislang als Screening-Parameter zur Identifizierung des PA benutzt, allerdings wird er durch zahlreiche Faktoren beeinflusst (27, 49, 59). Zu den potenziell vermeidbaren Einflussfaktoren gehört unter anderem die AHM (50). In dieser Arbeit wurde der Einfluss der AHM näher betrachtet, insbesondere der Einfluss von fünf Medikamentenklassen auf den ARQ. Die Hypothese dieser Arbeit ist, dass es durch die Einnahme beeinflussender Medikation zu Veränderungen des ARQ kommt, die die Diagnosekriterien des PA beeinflussen.

Die Werte der PA-Patienten werden seit 2008 aus dem prospektiven Münchener Kollektiv des deutschen Conn-Registers - Else Kröner-Fresenius Hyperaldosteronismus-Register entnommen. Die Vergleichsgruppe besteht aus Patienten mit essentieller Hypertonie, die initial einen verdächtigen ARQ oder einen unauffälligen ARQ mit beeinflussender Medikation, jedoch einen unauffälligen Kochsalzbelastungstest aufgewiesen haben. Die Daten der essentiellen Hypertoniker werden seit Juni 2012 prospektiv gesammelt. Die Patienten-Erfassung für diese Studie erfolgt bis Ende 2013. Insgesamt wurden 157 prospektive PA Patienten (davon 68 APA und 89 BAH) und 81 EH Patienten für die Berechnungen dieser Studie eingeschlossen.

In dieser Studie werden die laborchemischen Ergebnisse von Aldosteron, Renin und der ARQ jeweils vor und nach Umstellung der AHM untersucht. Ein pathologisches Screening Ergebnis gilt ab einem ARQ von über 12 ng/mU und Aldosteron über 50 ng/l. In der Arbeit werden die Ergebnisse jeweils in den oben genannten Untergruppen verglichen. Des Weiteren werden die fünf häufigsten AHM in deren Wirkung untersucht: Die  $\beta$ -Blocker, die DHP, die ARB, die ACE-Hemmer und die Thiazide.

Ein Screening mit Standardisierung der Medikation verbessert die Sensitivität des ARQ von 87 % auf 91 % und die Spezifität von 51 vs. 59 % im Vergleich zum Screening ohne Umstellung der AHM. Die Fläche unter der Kurve (AUC) steigt von 0,787 auf 0,842. Diese Ergebnisse sprechen für bessere Screening-Verhältnisse bei Patienten mit standardisierten AHM.

In dem Gesamtkollektiv steigt die Aldosteron-Konzentration im Serum vor und nach Standardisierung der Medikation signifikant (139 vs. 149 ng/l,  $p < 0,05$ ). Das gleiche gilt für die Patienten mit APA (224 vs.

---

227 ng/l,  $p < 0,05$ ). Im Vergleich der Patienten ohne Umstellung der AHM und der restlichen Patienten (PA und EH eingeschlossen) scheint die Umstellung der Medikamente allerdings vor allem einen Einfluss auf das  $\Delta$ Renin zu haben (2,3 vs. 3,2 mU/l,  $p < 0,05$ ).

Von den fünf beobachteten Medikamentengruppen haben vor allem drei einen stärkeren Einfluss als bislang angenommen: Die Gruppe der ACE-Hemmer, der ARB und der DHP. Alle drei senken die Konzentration von Aldosteron im Blut, erhöhen die Renin-Konzentration und verursachen falsch-negative Ergebnisse beim Screening-Parameter ARQ.

Die Ergebnisse dieser Studie unterliegen gewissen Einschränkungen, da die Patienten in der Regel anfangs eine große Anzahl an Medikamenten eingenommen haben. Darüber hinaus spielen zahlreiche, nur eingeschränkt beeinflussbare Faktoren eine Rolle, wie z.B. das Geschlecht oder die Abnahmebedingungen (27). Dadurch dass der ARQ ein mathematischer Quotient ist, ist er stark vom Divisor abhängig und kann schnell schwanken, vor allem wenn die Ergebnisse um den Cut-off liegen. Des Weiteren ist die PA-Diagnose abhängig von festgelegten Grenzwerten (58).

Eine Umstellung der AHM hat einen positiven Einfluss auf die Screening-Ergebnisse des PA (21). Eine Umstellung auf Medikamente mit wenig Einfluss auf das RAAS ist generell zu empfehlen, doch oft birgt eine Umstellung ein gesundheitliches Risiko und die Compliance der Patienten ist niedrig (39). Zur Verbesserung der Diagnostik des PA ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Hausärzten und spezialisierte Zentren grundlegend (61).

---

## Literaturverzeichnis

1. Conn JW. Primary aldosteronism. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1955;45(4):661-4.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2013;34(28):2159-219.
3. Neuhauser HK, Adler C, Rosario AS, Diederichs C, Ellert U. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in Germany 1998 and 2008-11. *Journal of human hypertension*. 2014.
4. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation*. 2000;101(3):329-35.
5. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(3):1045-50.
6. Gordon RD. Mineralocorticoid hypertension. *Lancet*. 1994;344(8917):240-3.
7. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 1994;21(4):315-8.
8. Gordon RD, Ziesak MD, Tunny TJ, Stowasser M, Klemm SA. Evidence that primary aldosteronism may not be uncommon: 12% incidence among antihypertensive drug trial volunteers. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 1993;20(5):296-8.
9. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(8):1243-8.
10. Ohno Y, Sone M, Inagaki N, Yamasaki T, Ogawa O, Takeda Y, et al. Prevalence of Cardiovascular Disease and Its Risk Factors in Primary Aldosteronism: A Multicenter Study in Japan. *Hypertension*. 2018;71(3):530-7.
11. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2018;6(1):41-50.
12. Reincke M, Fischer E, Gerum S, Merkle K, Schulz S, Pallauf A, et al. Observational study mortality in treated primary aldosteronism: the German Conn's registry. *Hypertension*. 2012;60(3):618-24.
13. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017;5(9):689-99.
14. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Annals of internal medicine*. 2001;135(4):258-61.

- 
15. Stavropoulos K, Papadopoulos C, Koutsampasopoulos K, Lales G, Mitas C, Doumas M. Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Primary Aldosteronism. *Current pharmaceutical design*. 2018;24(46):5508-16.
  16. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(5):1889-916.
  17. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Yeasmin S, Sica DA. Dose doubling, relative potency, and dose equivalence of potassium-sparing diuretics affecting blood pressure and serum potassium: systematic review and meta-analyses. *Journal of hypertension*. 2016;34(1):11-9.
  18. Spironolactone and endocrine dysfunction. *Annals of internal medicine*. 1976;85(5):630-6.
  19. Schilbach K, Junnila RK, Bidlingmaier M. Aldosterone to Renin Ratio as Screening Tool in Primary Aldosteronism. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2019;127(2-03):84-92.
  20. Montori VM, Young WF, Jr. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2002;31(3):619-32, xi.
  21. Vorselaars W, Valk GD, Vriens MR, Westerink J, Spiering W. Case detection in primary aldosteronism: high-diagnostic value of the aldosterone-to-renin ratio when performed under standardized conditions. *Journal of hypertension*. 2018;36(7):1585-91.
  22. Buhler FR, Bolli P, Kiowski W, Erne P, Hulthen UL, Block LH. Renin profiling to select antihypertensive baseline drugs. Renin inhibitors for high-renin and calcium entry blockers for low-renin patients. *The American journal of medicine*. 1984;77(2a):36-42.
  23. Laragh JH, Resnick LM. Recognizing and treating two types of long-term vasoconstriction in hypertension. *Kidney international Supplement*. 1988;25:S162-74.
  24. Blaurock MD, Lee HB, Davis B, Oberman A, Wassertheil-Smoller S, Langford H. Renin predicts diastolic blood pressure response to nonpharmacologic and pharmacologic therapy. *Jama*. 1992;267(9):1221-5.
  25. Buhler FR. Calcium antagonists as first-choice therapy for low-renin essential hypertension. *Kidney international*. 1989;36(2):295-305.
  26. Funder JW. Primary aldosteronism and low-renin hypertension: a continuum? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013;28(7):1625-7.
  27. Stowasser M, Ahmed AH, Pimenta E, Taylor PJ, Gordon RD. Factors affecting the aldosterone/renin ratio. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2012;44(3):170-6.
  28. Kem DC, Weinberger MH, Gomez-Sanchez C, Kramer NJ, Lerman R, Furuyama S, et al. Circadian rhythm of plasma aldosterone concentration in patients with primary aldosteronism. *The Journal of clinical investigation*. 1973;52(9):2272-7.

- 
29. Cain JP, Tuck ML, Williams GH, Dluhy RG, Rosenoff SH. The regulation of aldosterone secretion in primary aldosteronism. *The American journal of medicine*. 1972;53(5):627-37.
30. Kerstens MN, Kobold AC, Volmer M, Koerts J, Sluiter WJ, Dullaart RP. Reference values for aldosterone-renin ratios in normotensive individuals and effect of changes in dietary sodium consumption. *Clinical chemistry*. 2011;57(11):1607-11.
31. Balikian HM, Brodie AH, Dale SL, Melby JC, Tait JF. Effect of posture on the metabolic clearance rate, plasma concentration and blood production rate of aldosterone in man. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1968;28(11):1630-40.
32. Pilz S, Kienreich K, Gaksch M, Grubler M, Verheyen N, Bersuch LA, et al. Aldosterone to active Renin ratio as screening test for primary aldosteronism: reproducibility and influence of orthostasis and salt loading. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2014;46(6):427-32.
33. Barigou M, Ah-Kang F, Orloff E, Amar J, Chamontin B, Bouhanick B. Effect of postural changes on aldosterone to plasma renin ratio in patients with suspected secondary hypertension. *Annales de cardiologie et d'angiologie*. 2015;64(3):169-74.
34. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension*. 2002;40(6):897-902.
35. Pizzolo F, Raffaelli R, Memmo A, Chiecchi L, Pavan C, Guarini P, et al. Effects of female sex hormones and contraceptive pill on the diagnostic work-up for primary aldosteronism. *Journal of hypertension*. 2010;28(1):135-42.
36. Pilz S, Trummer C, Verheyen N, Schwetz V, Pandis M, Aberer F, et al. Mineralocorticoid Receptor Blockers and Aldosterone to Renin Ratio: A Randomized Controlled Trial and Observational Data. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2018;50(5):375-82.
37. Stowasser M, Gordon RD. Primary Aldosteronism: Changing Definitions and New Concepts of Physiology and Pathophysiology Both Inside and Outside the Kidney. *Physiological reviews*. 2016;96(4):1327-84.
38. Schäffler A. Funktionsdiagnostik in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Indikation, Testvorbereitung und -durchführung, Interpretation Heidelberg: Springer; 2009. XIX, 171 S. p.
39. Fischer E, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Reincke M. Commentary on the Endocrine Society Practice Guidelines: Consequences of adjustment of antihypertensive medication in screening of primary aldosteronism. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2011;12(1):43-8.
40. Montori VM, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E, Turner ST. Validity of the aldosterone-renin ratio used to screen for primary aldosteronism. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2001;76(9):877-82.
41. Tanabe A, Naruse M, Takagi S, Tsuchiya K, Imaki T, Takano K. Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(6):2489-94.
42. Tomaschitz A, Pilz S. Aldosterone to renin ratio--a reliable screening tool for primary aldosteronism? *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2010;42(6):382-91.

- 
43. Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E, Kisabeth RM, Turner ST. Screening for primary aldosteronism: implications of an increased plasma aldosterone/renin ratio. *Clinical chemistry*. 2002;48(11):1919-23.
  44. Deutsches Conn-Register / Else Kröner-Fresenius Conn-Register. Available from: <http://www.conn-register.de/>.
  45. european network for adrenal tumors. Available from: <http://www.ensat.org/>.
  46. Fischer E, Reuschl S, Quinkler M, Rump LC, Hahner S, Bidlingmaier M, et al. Assay characteristics influence the aldosterone to renin ratio as a screening tool for primary aldosteronism: results of the German Conn's registry. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2013;45(7):526-31.
  47. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Available from: [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/)
  48. Reincke M. Primary Aldosteronism and Cardiovascular Events: It Is Time to Take Guideline Recommendations Seriously. *Hypertension*. 2018;71(3):413-4.
  49. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(9):3266-81.
  50. Jansen PM, van den Born BJ, Frenkel WJ, de Bruijne EL, Deinum J, Kerstens MN, et al. Test characteristics of the aldosterone-to-renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *Journal of hypertension*. 2013.
  51. O'Shea PM, Griffin TP, Denieffe S, Fitzgibbon MC. The aldosterone to renin ratio in the diagnosis of primary aldosteronism: Promises and challenges. *International journal of clinical practice*. 2019;73(7):e13353.
  52. Vagnucci AH, McDonald RH, Jr., Drash AL, Wong AK. Intradiem changes of plasma aldosterone, cortisol, corticosterone and growth hormone in sodium restriction. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1974;38(5):761-76.
  53. Crane MG, Harris JJ. Effect of aging on renin activity and aldosterone excretion. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1976;87(6):947-59.
  54. Gordon RD. Primary aldosteronism. *Journal of endocrinological investigation*. 1995;18(7):495-511.
  55. Stowasser M, Gordon RD, Rutherford JC, Nikwan NZ, Daunt N, Slater GJ. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*. 2001;2(3):156-69.
  56. Don BR, Sebastian A, Cheitlin M, Christiansen M, Schambelan M. Pseudohyperkalemia caused by fist clenching during phlebotomy. *The New England journal of medicine*. 1990;322(18):1290-2.
  57. Brown JJ, Chinn RH, Davies DL, Fraser R, Lever AF, Rae RJ, et al. Falsely high plasma potassium values in patients with hyperaldosteronism. *British medical journal*. 1970;2(5700):18-20.
  58. Eugenio Russmann ML, Delfino L, Fierro F, Santoro S, Pérez M, Caruso G, et al. Primary aldosteronism: Aldosterone/renin ratio cut-off points. *Endocrinologia, diabetes y nutricion*. 2019;66(6):361-7.

- 
59. Williams TA, Reincke M. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2018;179(1):R19-r29.
60. Maiolino G, Calò LA, Rossi GP. The Time has Come for Systematic Screening for Primary Aldosteronism in All Hypertensives. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(14):1821-3.
61. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(14):1811-20.
62. Pillai PR, Griffith M, Schwarcz MD, Weiss IA. Primary Aldosteronism: Cardiovascular Risk, Diagnosis, and Management. *Cardiology in review*. 2020;28(2):84-91.
63. Buffolo F, Monticone S, Burrello J, Tetti M, Veglio F, Williams TA, et al. Is Primary Aldosteronism Still Largely Unrecognized? Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme. 2017;49(12):908-14.

## Danksagung

Als Erstes möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herr Prof. Reincke für die Vergabe der Doktorarbeit bedanken sowie für die stets freundliche Unterstützung im Rahmen der Arbeit.

Bei Frau Dr. Anna Riester möchte ich mich ganz besonders bedanken: für die vielen hilfreichen Tipps und Vorschläge, für die stets zuverlässige Hilfe und Unterstützung und für die freundschaftlichen Gespräche.

Den Studienschwestern Susanne Schmid, Friederike Konrad und Nina Nirschl danke ich herzlich für deren Hilfe und Unterstützung. Ich hatte viel Freude bei der Zusammenarbeit im Gartenhaus und habe mich stets willkommen und wohl gefühlt.

Außerdem danke ich meinen Mitdoktoranden: Die gemeinsamen Kongresse mit Antonia Kellnar sind mir in sehr guter Erinnerung geblieben und ich habe die freundschaftliche Zusammenarbeit mit Benedikt Lenzer sehr geschätzt.

Merci à mes parents pour leur soutien pendant toutes ces années. Je remercie tout particulièrement ma sœur Céline qui m'a toujours motivée à finir ma thèse.

Und nicht zuletzt möchte ich mich bei meinem Mann Dustin für seine langjährige Unterstützung bedanken.

## Eidesstattliche Versicherung

Ich, **Yolande van Delden geb. Gravot**, erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

*„Einfluss der hypertensiven Medikation auf die Screening-Parameter bei Patienten mit und ohne primären Hyperaldosteronismus“*

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

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

München, 30. April 2021

Yolande van Delden