

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV  
Klinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

**Schlafmedizinische sowie kognitive Aspekte des primären  
Hyperaldosteronismus**

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

vorgelegt von  
Lukas Hans Engler  
aus  
Freiburg im Breisgau

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Heike Künzel

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Elisabeth Friess  
Prof. Dr. rer. nat. Christoph Scheiermann

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 31.03.2022

# EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Engler, Lukas Hans

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Schlafmedizinische sowie kognitive Aspekte des primären  
Hyperaldosteronismus

selbstständig 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  
einzelnen 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.

\_\_\_\_\_ Freiburg, den 01.05.2022 \_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_ Lukas Hans Engler \_\_\_\_\_  
Unterschrift Doktorandin/Doktorand

## **VORWORT**

Während meiner Doktorandentätigkeit mit Betreuung durch Frau PD Dr. med. Heike Künzel sind folgende wissenschaftliche Artikel unter meiner Mitwirkung entstanden:

### **Originalarbeiten:**

#### **Sleep-EEG in patients with primary aldosteronism in comparison to healthy controls and patients with depression**

Lukas Engler, Daniel A. Heinrich, Christian Adolf, Anna Riester, Anna Franke, Marcel Pawlowski, Felix Beuschlein, Martin Reincke, Axel Steiger, Heike Künzel  
*J Psychiatr Res. 2019*

Impact Factor 2019: 3.745

#### **Effects of chronically high levels of aldosterone on different cognitive dimensions: an investigation in patients with primary aldosteronism**

Lukas Engler, Christian Adolf, Daniel A Heinrich, Anna-Katharine Brem, Anna Riester, Anna Franke, Felix Beuschlein, Martin Reincke, Axel Steiger, Heike Künzel  
*Endocr Connect. 2019*

Impact Factor 2019: 2.450

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	6
1.1. Thematik der Dissertation .....	6
1.1.1. Übergeordnete Fragestellung.....	7
1.2. Deutsches Conn-Register .....	7
1.3. Epidemiologie und Komorbiditäten des PHA .....	7
1.4. Diagnostik des PHA .....	8
1.5. Grundlegendes .....	9
1.5.1. Der Mineralo- und der Glukokortikoidrezeptor .....	9
1.5.2. Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse .....	10
1.5.3. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System .....	12
1.5.4. Die Regulation des Schlafs.....	13
1.6. Schlafmedizinische, psychiatrische sowie kognitive Aspekte des PHA .....	15
1.6.1. Die Bedeutung der HPA-Achse und des RAAS für den Schlaf.....	15
1.6.2. Psychiatrische Krankheitsbilder und der Schlaf.....	17
1.6.3. Die Bedeutung der HPA-Achse und des RAAS bei psychiatrischen Erkrankungen.....	18
1.6.4. Das obstruktive Schlafapnoesyndrom .....	19
1.6.5. Kognition und Schlaf.....	20
1.6.6. Kognitive Aspekte des Mineralo- und des Glukokortikoidrezeptors .....	20
1.6.7. Kognitive Aspekte der HPA-Achse und des RAAS.....	21
1.7. Eigene Forschungsarbeiten.....	22
1.7.1. Sleep-EEG in patients with primary aldosteronism in comparison to healthy controls and patients with depression .....	22
1.7.2. Effects of chronically high levels of aldosterone on different cognitive dimensions: an investigation in patients with primary aldosteronism .....	23
1.7.3. Eigener Anteil an den Veröffentlichungen .....	24
1.8. Zusammenfassung/Summary.....	25
1.9. Literaturverzeichnis .....	27
<b>2. ERGEBNISSE .....</b>	45
2.1. Publikation: Sleep-EEG in patients with primary aldosteronism in comparison to healthy controls and patients with depression .....	45

2.2. Publikation: Effects of chronically high levels of aldosterone on different cognitive dimensions: an investigation in patients with primary aldosteronism .....	46
<b>3. VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN</b> .....	47
<b>4. DANKSAGUNG</b> .....	48

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. Thematik der Dissertation

Der vorliegenden Dissertation liegen zwei wissenschaftliche Publikationen zugrunde, deren Schwerpunkt schlafmedizinische sowie kognitive Aspekte des primären Hyperaldosteronismus (PHA) sind.

Die Patienten stellten sich zur initialen Diagnostik in der Conn-Ambulanz der Ludwig-Maximilians-Universität München vor. Nach Diagnosestellung eines PHA erfolgte der Studieneinschluss.

Der schlafmedizinische Vergleich zwischen einer Gruppe von Patienten mit einem PHA, einer depressiven, unbehandelten Gruppe sowie einer gesunden Kontrollgruppe stellt den Inhalt der ersten Publikation dar. Die Aufzeichnung der Schlaf-Elektroenzephalografien (Schlaf-EEGs) der Studienteilnehmer erfolgte in zwei aufeinanderfolgenden Nächten. Die erste Nacht diente zur Gewöhnung der Teilnehmer an die Studienbedingungen im Schlaflabor, in der zweiten Nacht erfolgte die Aufzeichnung.

Der Vergleich der kognitiven Performance einer Gruppe von PHA-Patienten mit Normwerten der Allgemeinbevölkerung bietet den Rahmen der zweiten Publikation. Alle Studienpatienten wurden mithilfe von neuropsychologischen sowie psychiatrischen Scores klassifiziert. Die Evaluation der kognitiven Leistungsfähigkeit erfolgte mittels des „d2 Tests“, mit dem insbesondere eine Messung der Konzentrationsfähigkeit bzw. der konzentrierten Aufmerksamkeit möglich ist (1). Die Gedächtnisfunktion wurde durch den „Revised Wechsler Memory Scale“ (2), exekutive Funktionen mittels des „Wechsler Test of Intelligence“ bewertet (3). Durch Matrizentests erfolgte eine Messung des abstrakten Denkens sowie der sog. fluiden Intelligenz, durch den „Zahlen-Symbol-Test“ eine Evaluation der Bearbeitungsgeschwindigkeit.

Nach Beschreibung der übergeordneten Fragestellung beider Publikationen wird das Deutsche Conn-Register vorgestellt, gefolgt von einer Darstellung der Epidemiologie, der Komorbiditäten sowie der Schritte zur Diagnosestellung des PHA. Ab Kapitel 1.5. wird auf grundlegende Aspekte der Thematik sowie schlafmedizinische, kognitive sowie psychiatrische Aspekte des PHA Bezug genommen. Zuletzt erfolgt die genauere Erläuterung der eigenen Forschungsarbeiten.

### **1.1.1. Übergeordnete Fragestellung**

Der Mineralokortikoidrezeptor (MR) ist in die Pathogenese affektiver Störungen, die Schlafregulation und in die Gedächtnisbildung involviert (4-10), er kann sowohl in die Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) als auch in die des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) eingreifen (11-13). Die Analyse des MR und der Einfluss chronisch erhöhter Konzentrationen seines natürlichen Bindungspartners Aldosteron nehmen eine hervorgehobene Stellung in den Publikationen ein.

Gehäuft auftretende Depressionen, Angststörungen sowie eine herabgesetzte Lebensqualität unter Patienten mit einem PHA-bedingten, chronischen Aldosteronexzess (14-17), die schlafstadienabhängige Sekretion von Aldosteron (18-25) sowie charakteristische Schlafveränderungen bei depressiven Patienten betonen die wechselseitige Beziehung der in den Publikationen behandelten Themenfeldern (26-33). Die Rolle des MR, des RAAS und die Bedeutung depressiver Störungen in der Gedächtnisbildung und der kognitiven Leistungsfähigkeit werden in Studien an menschlichen Probanden (34-36) sowie in Tierstudien (37) untersucht.

### **1.2. Deutsches Conn-Register**

Das Deutsche Conn-Register wurde 2006 in München gegründet und dient der Datenerhebung zu Diagnostik, Therapie und Krankheitsverlauf des PHA. Primäres Ziel des Registers ist die Bildung einer multizentrischen, prospektiv aufgebauten Patientenkohorte zur weiteren Forschung hinsichtlich Diagnostik, Subtyp-Differenzierung, Therapie und Prognose sowie Komorbiditäten des PHA. Die teilnehmenden Institutionen befinden sich im gesamten Gebiet der Bundesrepublik Deutschland (38).

### **1.3. Epidemiologie und Komorbiditäten des PHA**

Der primäre Hyperaldosteronismus, das sog. Conn-Syndrom, wird als die häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie angesehen. Aktuelle Schätzungen in einem an Bluthochdruck leidenden Patientenkollektiv gehen von einer Prävalenz von 5-6 % der Betroffenen aus (39, 40). Bei schwerer<sup>1</sup> bzw. resisterter Hypertonie<sup>2</sup> werden Prävalenzen zwischen 10 % bzw. 20 % (41, 42) angenommen.

---

<sup>1</sup> Systolischer Blutdruck  $\geq$  180mmHg, Diastolischer Blutdruck  $\geq$  110 mmHg

In verschiedenen Studien wurden kardiovaskuläre, cerebrovaskuläre sowie renale Schädigungen durch den pathologischen Aldosteronexzess untersucht.

Zwischen essentiellen Hypertonikern und PHA-Patienten bestand eine signifikant erhöhte Prävalenz an Schlaganfällen, nicht-tödlichen Herzinfarkten sowie von Vorhofflimmern aufseiten der an PHA leidenden Personen (43). Reincke et al. beschrieben zudem eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität, welche die Haupttodesursache bei PHA-Patienten darstellte (44). In Studien wie der RALES-, EPHESUS- sowie der 4E-Studie wurde der positive Effekt von MR-Antagonisten auf das Kreislaufsystem nachgewiesen, diese Medikamente haben bereits Einzug in die moderne kardiovaskuläre Therapie gefunden (45-47).

Eine nach Therapieeinleitung unter PHA-Patienten auftretende Nierenfunktionsverschlechterung, eine neue oder aggravierte Dyslipidämie sowie die häufig therapierefraktäre arterielle Hypertonie weisen auf persistierende Folgeschäden des PHA hin (48-52). Die erhöhte Prävalenz eines gestörten Glukosestoffwechsels und/oder eines Diabetes mellitus mit unzureichender metabolischer Normalisierung unter therapeutischen Massnahmen ergänzen diese Beobachtungen (53-58). Echokardiographische Veränderungen unter normotensiven Patienten mit einer familiären Form des Hyperaldosteronismus (59) sowie Organveränderungen bei Patienten mit einem Nebennierenadenom mit einer Fibrose des Herzens, der Nebennieren, des Pankreas sowie der Lunge erhalten in diesem Zusammenhang weitere Signifikanz (60).

Ein frühes Erkennen der Erkrankung und Einleitung einer gezielten Therapie bekommt durch die mögliche Minimierung von Folgeschäden mit gesundheitsökonomischer Relevanz weitere Bedeutung (61).

#### **1.4. Diagnostik des PHA**

Die typische Trias einer therapierefraktären arteriellen Hypertonie, einer Hypokaliämie sowie einer metabolischen Alkalose weisen nur weniger als 50% der an einem PHA leidenden Patienten auf, weshalb sie als Screeninginstrument unzureichend ist (62).

Leitliniengerecht (63) wurde im Rahmen der vorliegenden Studien ein Screening der Patienten mithilfe des Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ) durchgeführt, zuvor war unter kontrollierten Bedingungen die Bestimmung der Plasma-Aldosteron-Konzentration sowie der Plasma-Renin-Konzentration erfolgt.

---

<sup>2</sup> Bedarf von  $\geq 3$  Antihypertensiva inkl. Diuretikum in therapeutischer Dosierung

Bei erhöhtem ARQ erfolgte nach Durchführung eines Kochsalzbelastungstests als Bestätigungstest der Einschluss des Patientenkollektivs in die Studien.

Der Kochsalzbelastungstest dient dazu, die Supprimierbarkeit von Aldosteron nach intravenöser Gabe von zwei Litern physiologischer Kochsalzlösung innerhalb von 4h zu überprüfen. Bei nicht supprimierbaren Aldosteronserumspiegeln und gleichzeitig erniedrigter Reninkonzentration kann die Diagnose eines primären Hyperaldosteronismus als gesichert gelten. Bei nicht eindeutigem Ergebnis oder Kontraindikation zur Durchführung eines Kochsalzbelastungstests erfolgte zur weiteren Bestätigung ein Captopril-Test, dieser wurde in unserem Studienkollektiv bei zwei Patienten (10,53 % der PHA-Teilnehmer) durchgeführt.

## 1.5. Grundlegendes

### 1.5.1. Der Mineralo- und der Glukokortikoidrezeptor

Der Mineralo- und der Glukokortikoidrezeptor gehören zur Familie der ligandenaktivierten, nukleären Hormonrezeptoren und befinden sich in nicht-aktiviertem Zustand hauptsächlich im Zytosol. Der Glukokortikoidrezeptor (GR) wird im menschlichen Körper ubiquitär exprimiert (64), der MR wird in verschiedenen Geweben nachgewiesen, insbesondere dem Hippocampus, dem Hypothalamus sowie den Sammelrohren der Nieren (4, 65-68).

Eine Aktivierung erfolgt nach Bindung des Liganden und folgender Rezeptoraktivierung mittels Dimerisierung und Translokation in den Nucleus. Der aktivierte Rezeptor wirkt dort als Transkriptionsfaktor und kann zu einer Steigerung oder Herabsetzung der Genexpression und –transkription führen, wobei die Dimerisierung wesentlich für eine regelrechte Regulation der HPA-Achse ist (69). Neben der nukleären Form gibt es den membran-assoziierten MR, welcher über eine nicht-genomische Signalkaskade einen schnellen Effekt der Rezeptorregulation vermitteln kann. Dieser befindet sich u.a. im Hippocampus und Hypothalamus und hat eine vergleichsweise geringere Affinität zu Glukokortikoiden (70), über ihn wird der negative Feedbackmechanismus von Cortisol auf die HPA-Achse sowie die cortisolabhängige Steigerung der hippocampalen Glutamatfreisetzung vermittelt (71, 72). Es können verschiedene Haplotypen des MR differenziert werden, wobei der Haplotype 2 über eine erhöhte MR-Aktivität verfügt und besonders bei weiblichen Personen als protektiver Faktor gegen eine depressive Symptomatik dient (73). Der Haplotype 1 wirkt über eine Hypoaktivität des Corticotropin-releasing Hormons (CRH) und einen morgendlichen Hypocortisolismus als Vulnerabilitätsfaktor für eine atypische Depression (74).

Bedeutsam ist, dass Glukokortikoide eine 10-fach erhöhte Affinität zum MR im Vergleich zum GR aufweisen, so dass der MR schon unter basalen Bedingungen zu 90% belegt ist. Trotz der hohen Belegung des Rezeptors sind unter physiologischen Bedingungen MR-spezifische Aktionen auf die HPA-Achse möglich (75). Eine signifikante Belegung des GR erfolgt indes erst bei deutlich gesteigerten Cortisolspiegeln, wie sie im Rahmen einer akuten Stressreaktion oder des Peaks des zirkadianen Rhythmus auftreten können (76, 77).

Bei Aktivierung des MR vermindert sich die HPA-Achsen-Aktivität, unter medikamentöser Hemmung desselben oder additiver Aktivierung des GR steigert sich diese (4, 10, 78). Der cerebrale MR trägt zudem zur Aufrechterhaltung der Neurogenese, der neuronalen Integrität und einer stabilen Exzitation bei (79, 80).

Geschlechtsspezifische Unterschiede des GR sowie des MR hatten sich in präklinischen Studien gezeigt (81-83). Im Rahmen der Stress-induzierten Cortisolausschüttung scheinen insbesondere die weiblichen Geschlechtshormone ein modulierender Faktor zu sein (84, 85), Progesteron wirkt auf die Affinität des MR gegenüber seinen Bindungspartnern ein, Östrogen beeinflusst die Expression des MR (86, 87). Bei weiblichen Personen besteht unter medikamentöser Therapie mit Aldosteronrezeptorblockern zudem eine vergleichsweise ausgeprägte Wirkung (88).

Des Weiteren wirkt der Alterungsprozess auf den MR ein: Im Alter verringert sich die MR-Funktion sowie die HPA-Achsen-Inhibition (89), woraus eine Erhöhung der Cortisolspiegel bei älteren Menschen resultiert (90).

### **1.5.2. Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse**

Zellpopulationen in den Hormondrüsen des Hypothalamus, der Hypophyse sowie der Nebenniere bilden in ihrer Gesamtheit die HPA-Achse. Haupteffektor ist das Glukokortikoid Cortisol, welches in der Nebenniere gebildet wird. Dieses kann aufgrund seiner Lipidlöslichkeit weitestgehend ungehemmt die Blut-Hirn-Schranke durchqueren und dort seine Wirkung entfalten (91).

Glukokortikoide können anti-inflammatoryische Mechanismen fördern, was häufig in einem therapeutischen Kontext genutzt wird (92). Die unerwünschten Effekte eines Hypercortisolismus, insbesondere bei chronischer Glukokortikoidtherapie, sind divers und beinhalten neben der Immunsuppression unter anderem die Induktion eines metabolischen Syndroms (93), eine herabgesetzte Knochendichte (94) und eine gestörte Wundheilung (95).

Dysfunktionen innerhalb der HPA-Achse können sich in psychischen Störungen wie einer Depression, einer Schizophrenie oder einer Posttraumatischen Belastungsstörung (96-98) ebenso wie in somatischen Erkrankungen wie einer arteriellen Hypertonie (99) oder einem Diabetes mellitus Typ 2 (100) manifestieren, was die Bedeutung einer regelrechten hormonellen Steuerung der Achse unterstreicht. Dysregulationen in der HPA-Achse scheinen zudem einen Einfluss auf das Therapieansprechen sowie das Rückfallrisiko depressiver Patienten zu haben (101, 102).

CRH-produzierende Neurone im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus bilden die erste Station der HPA-Achse. CRH wird in das hypophyseale portal-kapilläre System eingespeist und stimuliert in der Hypophyse die Synthese des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH). Nach einem Transport über die Blutstrombahn zur Nebenniere führt ACTH über Melanocortin 2-Rezeptoren zur Freisetzung von Cortisol aus der Zona fasciculata der Nebenniere. Über 90% des freigesetzten Cortisols sind an Transcortin gebunden, welches als Transportprotein dient und das Cortisol vor Degradation oder andersartiger Veränderung schützt, bis das Zielorgan erreicht wird (103). Dort kann Cortisol frei die Plasmamembran durchqueren und an seine Zielrezeptoren binden.

Eine Achsenregulation findet über ein negatives Feedback anhand des Cortisolspiegels statt (104, 105), sodass die HPA-Achse bei Abwesenheit von Glukokortikoiden hoch- und bei hohen Konzentrationen von Glukokortikoiden herunterreguliert wird.

Die Sekretion der HPA-Achsen-Hormone erfolgt in einer circadianen, pulsatilen Form, sowohl eine pulsatile ACTH- als auch Cortisolausschüttung scheinen wichtig für eine optimale Transkription der Glukokortikoid-regulierten Gene zu sein (106, 107). Der Peak der Cortisolsekretion befindet sich bei den meisten Säugetieren in den Morgenstunden zu Beginn der aktiven zirkadianen Phase, beim Menschen kommt es darüber hinaus zu einem starken Cortisolanstieg circa 30 Minuten nach dem Erwachen (108). Der Nucleus suprachiasmaticus nimmt hier eine wichtige regulative Rolle ein, da über ihn das Sekretionsmuster von CRH sowie die ACTH-Sensibilität der Nebenniere beeinflusst wird (109).

Die zirkadiane Rhythmik und die sog. ultradianen basalen Pulsationen müssen von einer Stress-induzierten Aktivität abgegrenzt werden. Ersterer liegt das Wechselspiel zwischen der ACTH-getriebenen Cortisolausschüttung und dem negativen Feedback der ACTH-Ausschüttung durch den Cortisolspiegel zugrunde (110). Die in einem Abstand von circa 60 Minuten auftretenden ultradianen basalen Pulsationen haben einen modulierenden Effekt auf

die zirkadiane Rhythmik, welche sie über Frequenz- und Amplitudenveränderungen beeinflussen (111).

Im Rahmen der akuten Stressantwort kommt es zu einer Stress-induzierten Aktivität der HPA-Achse, wobei zwischen einer akuten und einer chronischen bzw. repetitiven Stressantwort unterschieden wird. Bei einer akuten Stressantwort kommt es nach Konfrontation mit dem Stressor zu einem zeitnahen Ansteigen des ACTH- und des Cortisolspiegels, nach Ende der Stresssituation erfolgt aufgrund der kurzen Halbwertszeit des Cortisols im Blut eine zeitnahe Normalisierung der Serumspiegel (112). Bei wiederholter sowie chronischer Exposition auf einen gleichartigen Stressor wird indes ein Gewöhnungseffekt mit Abnahme der HPA-Achsen-Antwort beschrieben.

Dem entgegengesetzt kann die Konfrontation mit einem jeweils andersartigen Stressor bei vorhergehender, repetitiver Stressinduktion zu einer ausgeprägten HPA-Achsen-Antwort führen (113).

Zwischen der HPA-Achse sowie dem RAAS bestehen vielfältige und komplexe Interaktionen. Beispiele hierfür sind die gemeinsame Regulation der Cortisol- und der Aldosteronausschüttung durch ACTH (11) sowie die Erhöhung der Cortisolkonzentration nach Gabe des MR-Antagonisten Spironolacton (12, 13).

### **1.5.3. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System**

Das Aufgabe des RAAS besteht in der Regulation des Extrazellulärvolumens, der vaskulären Tonizität sowie des arteriellen Blutdrucks (114).

Renin wird bei erniedrigtem Blutdruck, erniedrigter Serumnatriumkonzentration sowie einer Sympatikusaktivierung von der Niere ausgeschüttet und führt zur Konversion von Angiotensinogen zu Angiotensin 1 (115). Nach weiteren Spaltungen u.a. in der Lunge und der Niere durch das Angiotensin-konvertierende Enzym (ACE) entsteht über einen Zwischenschritt aus Angiotensin 1 Angiotensin 2.

Angiotensin 2 stimuliert die Aldosteronsekretion in der Nebennierenrinde (116), worüber die Natriumretention und Kaliumausscheidung gefördert werden. Vermittelt durch Osmorezeptoren wird über die Stimulation des Durstzentrums im Hypothalamus die Sekretion des antidiuretischen Hormons (ADH) sowie von ACTH angepasst (117). Die Vermittlung der Vasokonstriktion glatter Muskelzellen kann zu einer Blutdruckerhöhung

führen (118), über das Eingreifen in die Regulation der Lipogenese können die Glucosetoleranz und die Insulinresistenz beeinflusst werden (119).

Das Mineralokortikoid Aldosteron wird von der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde gebildet. In Hirnregionen, bei denen man davon ausgeht, dass sie im Rahmen der Stimmungsregulation des Menschen bedeutsam sind - wie dem Nucleus tractus solitarii, der Amygdala sowie dem Nucleus paraventricularis des Hypothalamus - besteht eine Bindungsselektivität des Aldosterons am MR (26). Diese kommt dort durch eine gewebespezifisch unterschiedlich gestaltete Co-Expression der  $11\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 ( $11\beta$ -HSD<sub>2</sub>) zustande, welche Cortisol zu seinem inaktiven Metaboliten Cortison verstoffwechselt; Aldosteron kann dann als Ligand binden.

Vermittelt über die  $11\beta$ -HSD<sub>2</sub> findet zudem in der Niere, dem Colon, den Schweißdrüsen sowie den zirkumventrikulären Organen des Gehirns eine selektive Regulation des Flüssigkeitshaushaltes sowie der Elektrolythomöostase mittels Aldosteron statt (66, 120).

#### **1.5.4. Die Regulation des Schlafs**

Schlaf wird durch eine herabgesetzte Antwort auf sensorische Stimuli und Veränderungen in der kortikalen Aktivität, welche über die Polysomnographie aufgezeichnet werden können, definiert. Auf physiologischer Ebene kommt es zu einer wechselseitigen Interaktion von spezifischen schlaf- und wachaktiven Zellgruppen im Gehirn, über welche der Aktivitätsgrad des Kortex reguliert wird.

Der Schlaf kann in den Non-rapid eye movement (NREM)- und den Rapid eye movement (REM)-Schlaf unterteilt werden, wobei der NREM-Schlaf aus drei Stadien besteht, das Stadium N3 ist der Slow Wave Sleep (SWS) (121). Während des NREM-Schlafs kommt es zu einer kompletten Suppression der Acetylcholinausschüttung und einer Reduktion der Noradrenalin- und Serotonininkonzentration (122). Der REM-Schlaf tritt üblicherweise nach der ersten NREM-Phase auf und ist durch Oszillationen im EEG, einen Muskeltonusverlust und symmetrische Augenbewegungen charakterisiert, wobei sich im EEG eine kortikale Aktivierung und eine hippocampale Thetaaktivität zeigen.

Während der Nacht ändert sich das Verhältnis NREM-Schlaf/REM-Schlaf, wobei am Anfang der Nacht die REM-Schlafperioden kurz und die NREM-Perioden relativ lang sind, am Ende der Nacht ist dies umgekehrt (123, 124). Auf neurophysiologischer Ebene kommt es beim

REM-Schlaf zu einem Anstieg der Acetylcholinkonzentration und einem Abfall der Noradrenalin- und Serotonininkonzentration (125).

Das menschliche Gehirn durchläuft während einer Nacht 4-8 Schlafzyklen bestehend aus jeweils einer NREM- und einer REM-Phase, wobei jeder Zyklus circa 90 Minuten andauert. Während des Einschlafprozesses wird regelhaft in stufenweiser Abfolge zunächst das Schlafstadium N3 erreicht, bevor eine REM-Schlafphase folgt. In der Einleitung des Schlafs spielt der Thalamus über seine Rolle als „Torhüter“ mit Steuerungsfunktion der sensorischen Impulse zum Kortex eine Schlüsselrolle (126). Dieser stellt bei Einleitung der Schlafphase bei rückläufigen Eingangssignalen aus den Wachzentren von einer tonischen auf eine salvenartige Aktivität um, es kommt daraufhin zu einer deutlichen Verminderung des Informationsflusses zum Kortex (127, 128). Im Rahmen der Salvenaktivität treten im NREM-Schlaf charakteristischerweise die sog. Schlafspindeln und Deltawellen auf, welche ihren Ursprung in inhibitorischen GABAergen Thalamuskernen haben (128). Über diese kann es auch zu einer Modulation des NREM-Schlafs kommen (129).

Die Regulation des REM-Schlafs findet im Hirnstamm, dem Hypothalamus sowie der Area preoptica statt (130-132). Der Genese des REM-Schlafs ist noch nicht abschließend geklärt, es wird vermutet, dass eine abwechselnde reziproke Aktivierung und Inaktivierung von Zellverbänden in Hirnstammzellen bedeutsam ist (133), wobei die Zellen des glutamatergen sublaterodorsalen Nucleus insbesondere in die Regulation des Muskeltonus eingreifen (130).

Spezielle Hirnnervenkerne, sog. Wachzentren, befinden sich im Hypothalamus, in der Pons, dem Hirnstamm sowie im basalen Vorderhirn und haben axonale Projektionen in den Kortex. In der Wachphase wird über diese eine hohe Menge des jeweils spezifischen Neurotransmitters sezerniert, während der Einschlafphase und der NREM-Schlafphase nimmt die Sekretion deutlich ab. Eine Besonderheit stellt der REM-Schlaf dar, bei dem es zu einer erhöhten Ausschüttung von Acetylcholin, vergleichbar zum Wachzustand, kommt (134). Nach dem Zwei-Prozess-Modell der Schlafregulation erfolgt die Regulation des Schlafs über den circadianen Prozess C und den homöostatischen Prozess S, wobei der Prozess C wesentlich über den 24h-Tag/Nacht-Zyklus gesteuert wird. Eine zentrale Struktur stellt der retino-hypothalamische Trakt mit dem Nucleus suprachiasmaticus dar, auch nicht-photonische Zeitgeber wie der Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme oder soziale Interaktionen vor dem Schlafen sind bedeutsam. Der Prozess S beinhaltet die über physiologische Prozesse vermittelte, bei andauernder Wachheit zunehmende, physiologische Schlafneigung, bei deren Steuerung verschiedene Hirnareale involviert sind (135).

Im Rahmen des Alterungsprozesses kommt es zu einer schlechteren Schlafqualität und -menge sowie zu einer erhöhten Fragmentierung des Schlafs mit geringerer Schlafintensität und Veränderung der Schlafstadien. Eine wesentliche Rolle diesbezüglich wird in der Verschiebung des Verhältnisses von CRH und des Wachstumshormon-Releasing-Hormons (GHRH) zugunsten von CRH gesehen, welches sich aufgrund der Verminderung der GHRH-Aktivität im Rahmen des Alterungsprozesses einstellt (136, 137). Als weitere beeinflussende Faktoren vermutet man eine Funktionseinschränkung des Nucleus suprachiasmaticus sowie Veränderungen innerhalb des Orexin/Hypocretin-Systems (138-142).

Geschlechtsspezifische Unterschiede werden u.a. im Rahmen des Reproduktions- und Menstruationszyklus durch die weiblichen Geschlechtshormone reguliert, welche den Schlaf-Wach-Rhythmus beeinflussen können (143-145).

## **1.6. Schlafmedizinische, psychiatrische sowie kognitive Aspekte des PHA**

### **1.6.1. Die Bedeutung der HPA-Achse und des RAAS für den Schlaf**

Verbindungen zwischen einem gestörten Schlafverhalten, einer erhöhten HPA-Achsenaktivität und polysomnographischen Auffälligkeiten bestehen schon im Kindergartenalter (146).

Die Sekretion von CRH kann zu einer Verringerung des SWS, vermehrtem Leichtschlaf und einer verlängerten Wachheit führen, was vermutlich über eine Aktivierung des im Hirnstamm lokalisierten, sympathikoergen Locus coeruleus-Noradrenalin Systems vermittelt wird. Noradrenalin wird infolgedessen gesteigert sekretiert und fördert über Projektionen in den Kortex, den Thalamus sowie den Hypothalamus Wachheit (147-154). Im Rahmen des spontanen nächtlichen Erwachsens wird CRH eine regulierende Funktion zugeschrieben, hier kommt es zudem zu einer gesteigerten Sekretion von Cortisol (155, 156). Erhöhte Cortisolkonzentrationen werden interessanterweise auch bei einer chronischen Insomnie beschrieben (148).

Veränderungen der Schlafarchitektur scheinen abhängig von der Dosis der zugeführten Glukokortikoide zu sein. So gingen hohe Glukokortikoiddosen mit einem verringerten Anteil an SWS und einer gesteigerten Wachheit einher, bei einer geringen Dosierung war dies

umgekehrt (157-159). Als Ursache wird das spezifische Bindungsverhalten des MR und des GR mit seinen Liganden diskutiert (75-77, 160).

REM-Schlaf kann nach Gabe von CRH induziert werden (153, 161, 162), bei der Aufrechterhaltung scheint Cortisol bedeutsam zu sein (163). So kam es bei Patienten mit einer primären Nebennierenrindeninsuffizienz nach Verabreichung von Hydrocortison zu einer Zunahme des REM-Schlafs und einer Reduktion der REM-Latenz (163), ähnliche Veränderungen der Schlafarchitektur konnten bei Patienten mit einem Cushing-Syndrom beobachtet werden (164).

GHRH als Teil der somatotropen Achse übt eine inhibierende Wirkung auf die HPA-Achse aus. Bei Männern werden schlaffördernde Effekte durch GHRH beschrieben, bei Frauen scheint es ähnlich von CRH den Schlaf zu stören (165, 166). Es wird vermutet, dass GHRH und CRH im Rahmen der Schlafregulation eine balancierende Rolle einnehmen, wobei erhöhte GHRH-Spiegel zu Beginn der Nacht dominieren. CRH ist vor allem in der zweiten Nachhälfte wesentlich und induziert einen Cortisol- und REM-Schlaf-Anstieg. Im Zuge einer Depression sowie des Alterungsprozesses kommt es zu einer Verschiebung des GHRH/CRH-Verhältnisses zugunsten des CRH (136, 137).

Bei Betrachtung des Sekretionsverhaltens der RAAS-Hormone Aldosteron und Renin fällt ein jeweils charakteristisches, oszillierendes Sekretionsverhalten auf. Aldosteron wird in der Wachphase hauptsächlich durch die HPA-Achse und deren Endprodukt Cortisol gesteuert, in der Schlafphase bestehen Assoziationen mit der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) (167). In der REM-Schlafphase kommt es zu einem Anstieg der Aldosteronsekretion, was auf eine schlafstadienabhängige Sekretion hinweist (23, 168), auch die rückläufige Sekretion nach Schlafentzug kann hierfür ein Indiz sein (167).

Renin zeigt ein oszillierendes Sekretionsmuster mit ansteigender Aktivität in den NREM- und abfallender Aktivität in den REM-Phasen, der NREM-Schlaf wird als Impulsgeber der Reninsekretion vermutet (169). Nach Schlafentzug kommt es in der ersten Nachhälfte zu einer Steigerung der Reninkonzentration und -amplitude, was in Kombination mit den erhöhten Anteilen an SWS und Deltawellen als Zeichen einer verbesserten Schlafqualität gewertet werden kann (25, 170, 171). Hierfür spricht auch die positive Assoziation der PRA mit der Slow Wave Activity (SWA) und der Schlafeffizienz (24, 25, 172).

Die unter weiblichen Teilnehmern sowie im höheren Alter vergleichsweise niedrige Plasma-Renin-Aktivität, die auf eine jüngere Population begrenzte Korrelation zwischen Renin und

GH sowie der erhöhte Anteil von Deltawellen nach Schlafentzug unter männlichen Probanden weisen auf eine geschlechts- sowie altersspezifisch divergente Sekretion des Renins hin (25).

### **1.6.2. Psychiatrische Krankheitsbilder und der Schlaf**

Depressive Erkrankungen sind häufig mit Veränderungen des Schlafs assoziiert, 80% der depressiven Patienten geben an, an einer Insomnie zu leiden, bei 15-35% liegt eine Hypersomnie vor (173, 174). Hierbei haben depressive Patientengruppen mit Schlafstörungen häufiger schwere Symptome und sind schwieriger zu therapieren (175).

Umgekehrt ist die Insomnie ein Risikofaktor für depressive Krankheitsbilder, Suizidversuche oder Suizide, unter antidepressiver Therapie kommt es zu einer Verbesserung der Insomnie sowie einem Rückgang der depressiven Symptomatik (176-178).

Charakteristische Veränderungen der Polysomnographie bei depressiven Patienten sind die Desinhibition des REM-Schlafs mit einer verkürzten REM-Latenz, d.h. einem kürzerem Intervall zwischen dem Schlafbeginn und der ersten REM-Schlaf-Phase, einer verlängerten ersten REM-Periode und einer erhöhten REM-Dichte, einem Maß für die Zahl schneller Augenbewegungen während des REM-Schlafs (33, 179). Ein frühes Auftreten des REM-Schlafs nach Stimulation mit einem cholinergen Agonisten kann auf eine erhöhte Vulnerabilität für eine Depression hindeuten (180), eine hohe REM-Dichte scheint zudem mit einem schlechteren Therapieansprechen assoziiert zu sein (181, 182).

Bei depressiven Patienten können zudem Veränderungen des NREM-Schlafs mit einer Abnahme des SWS, der SWA und des Schlafstadiums N2 (179) sowie einer herabgesetzten Schlafkontinuität mit verlängerter Schlaflatenz und vermehrtem und/oder verfrühtem Erwachen auftreten (33, 179). Die Prolongation der SWS-Phasen wird dem entgegengesetzt als möglicher Prädiktor für ein ungünstiges therapeutisches Outcome bei depressiven Patienten diskutiert (183). Eine kurzzeitig anhaltende Therapie der Depression ist der therapeutische Schlafentzug (184, 185), welcher ebenso wie die REM-Suppression vieler Antidepressiva (186) die Verbindung zwischen den Feldern der Depression und des Schlafs unterstreicht.

Die „synaptic plasticity hypothesis of depression“ ist ein Modell der Depression und geht von einer Störung der Synapsen bei depressiven Patienten aus (187), was erwähnenswert ist, da der Schlaf auf die synaptische Plastizität einwirken kann (188).

### **1.6.3. Die Bedeutung der HPA-Achse und des RAAS bei psychiatrischen Erkrankungen**

Die Dysfunktion der HPA-Achse mit einer herabgesetzten Glukokortikoidrezeptorfunktion und einem Hypercortisolismus ist bedeutsam in der Pathogenese der Depression (96, 189). Beobachtungen legen nahe, dass auch die Minderexpression und Funktionsbeeinträchtigung des MR eine wichtige Rolle in der Vermittlung von affektiven Störungen spielt (5, 6, 190). So kommt es unter einer antidepressiven Therapie zur Steigerung der MR- und Normalisierung der GR-Expression (191-194), eine Add-on-Therapie mit dem MR-Agonisten Fludrocortison erbringt ein schnelleres Therapieansprechen depressiver Patienten (195). Dieser Effekt scheint allerdings abhängig von der Dauer der antidepressiven Therapie zu sein, bei einer kurzzeitigen Therapiedauer berichteten Yau et al. von einer verminderten Expression der MR-messenger RNA (mRNA) (196).

Aldosteron kann in Hirnregionen, welche für die Stimmungsregulation bedeutsam sind, selektiv an den Mineralokortikoidrezeptor binden (26). Erhöhte Aldosteronkonzentrationen, welche in depressiven Patientenkolorten gemessen wurden (27, 28) sowie eine Steigerung der Ängstlichkeit und der Depressivität nach Infusion von Aldosteron in Tierstudien unterstreichen die Bedeutung des RAAS in der Depressionsforschung (29, 30). Des Weiteren werden Polymorphismen des ACE-Gens mit einer unipolaren Depression sowie einem Hyperkortisolismus in Verbindung gebracht (197), in einer Tierstudie mit Mäusen bestand unter denjenigen mit einem deletierten Angiotensinogen-Gen ein weniger depressives Verhalten (198).

Der Aldosteronspiegel wird als Marker für den Depressionsbeginn untersucht (199), in einer weiteren Studien korrelierte die Höhe der Aldosteronkonzentration mit der Depressionsschwere, der Dauer der depressiven Episode sowie der Ängstlichkeit der Patienten, wobei die Ergebnisse in Teilen auf die weiblichen Teilnehmer beschränkt blieben (31, 32).

Patienten mit einer endokrinen Störung weisen häufig psychopathologische Komorbiditäten auf (200-202), Fallberichte, in denen sich ein PHA als Depression präsentierte, sind publiziert (203, 204). In diesem Patientenkollektiv besteht eine erhöhte Prävalenz von Angststörungen sowie eine herabgesetzte Lebensqualität mit erhöhter Somatisierung und erhöhtem Stressempfinden (14, 15), wobei weibliche PHA-Patienten hinsichtlich einer Depression, Angststörung sowie herabgesetzten Lebensqualität stärker beeinträchtigt zu sein scheinen (16, 17).

Nach therapeutischer Intervention kommt es zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität der PHA-Patienten (205), adrenalektomierte Patienten weisen im Vergleich zu medikamentös behandelten Patienten ein besseres Outcome auf (206, 207). Murck et al. beschreiben eine Verbindung zwischen der Abnahme des Aldosteronspiegels mit dem Rückgang der depressiven Symptomatik, wobei diese auf die adrenalektomierten PHA-Patienten beschränkt bleibt (208). Unterstützung für diese Beobachtung kommt aus einer Studie an depressiven Patienten (31). Eine erhöhte Aldosteron/Cortisol-Ratio scheint interessanterweise mit einem schlechteren therapeutischen Ergebnis assoziiert zu sein (183).

Ein Rückgang der Ängstlichkeit von PHA-Patienten konnte - bei bemerkenswerterweise eher ansteigenden Aldosteronspiegeln - nur durch eine Therapie mittels MR-Antagonisten erreicht werden (208), dieser Effekt wurde auch an anderer Stelle beschrieben (209).

#### **1.6.4. Das obstruktive Schlafapnoesyndrom**

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) ist definiert als eine partielle oder komplett Obstruktion der oberen Atemwege während des Schlafs, 60-80% der Patienten mit einer therapierefraktären Hypertonie leiden darunter (210). Als physiologischer Hintergrund wird vermutet, dass es bei erhöhten Aldosteronspiegeln aufgrund eines aktivierten RAAS durch Natrium- und Wasserretention zu einem nächtlichen Flüssigkeitsshift in den Nacken mit Zunahme des Nackenumfangs kommt, was zu einer Verschlechterung des OSAS führt (211). Die im Rahmen des OSAS auftretende intermittierende Hypoxie scheint eine wesentliche Rolle in der Aktivierung des RAAS zu haben (212). In Studien wird zudem auf die Assoziation zwischen dem OSAS und dem PHA hingewiesen, wobei neben der Schwere des OSAS die Höhe des Aldosterons bedeutsam ist (210, 213-218). Gemäß der aktuellen Leitlinien sollten dementsprechend Patienten mit einem OSAS bezüglich eines PHA getestet werden (63).

Die „Continuous positive airway pressure“ (CPAP)-Therapie führt beim OSAS zu guten therapeutischen Ergebnissen und einem Abfall der Aldosteronkonzentration (216, 219), auch unter der medikamentösen Therapie mit den Mineralokortikoidantagonisten Spironolacton und Eplerenon mindert sich der Schweregrad des OSAS sowie der Nackenumfang (220, 221). Unter der Behandlung des PHA verringert sich der Schweregrad des OSAS, was die wechselseitige Verbindung beider Erkrankungen betont (222).

### **1.6.5. Kognition und Schlaf**

Der Schlaf ist für die kognitive Verarbeitung ebenso bedeutsam wie für die Gedächtnisbildung. Die im Wachzustand schlechtere Konsolidierung von Gedächtnisinhalten und die potenzielle Transformation von Gedächtnisinhalten im Rahmen kreativer Prozesse während des Schlafs unterstreicht dessen Bedeutung (223-226).

Während der Wachphase werden neuronale, hippocampale Verschaltungen gebildet, deren Aktivitätssequenzen während des Schlafs über Repetition aktiviert werden, was zur Stärkung und Aktivierung der neuronalen Gruppen führt (188, 227). Über Verbindung der hippocampalen und kortikalen Repetitionssequenzen und die Überführung der Sequenzen in das kortikale Netzwerk kann die Bildung des Langzeitgedächtnisses erreicht werden. Die Interaktion physiologischer Mikroprozesse wie der „slow oscillations“, Delta-Wellen, K-Komplexe, „sharp wave ripples“ und Schlafspindeln während des NREM-Schlafs scheint in der Vermittlung der neuronalen Repetition eine wesentliche Rolle zu spielen (188, 228-231).

Globale Prozesse zur Reorganisation von Gedächtnisspuren über den ganzen Kortex hinweg sowie zwischen dem Kortex und dem Hippocampus (232) treten ebenso auf wie lokale Prozesse innerhalb der einzelnen Hirnareale. Letztere scheinen der Modulation der synaptischen Plastizität sowie der Synchronisation auf lokaler Ebene zu dienen (233).

Der REM-Schlaf wird in der Konsolidierung des affektiven Gedächtnisses sowie in der Stimmungsregulation als bedeutsam angesehen (234, 235), polysomnographische Veränderungen im Rahmen affektiver Störungen und in Stresssituationen sind schon länger bekannt (33, 236). Die assoziative Verbindung der Stimmungslage mit der Verteilung der schnellen Augenbewegungen des REM-Schlafs in einem depressiven Patientenkollektiv weist auf die enge Verbindung des REM-Schlaf mit der affektiven Gesundheit hin (237).

In der weiteren Verarbeitung und Etablierung der Gedächtnisinhalte sind kortikale Gedächtnisnetzwerke bedeutsam. Es wird vermutet, dass Schlaf über eine hippocampale Re-Aktivierung des Gedächtnisinhalts und die Weiterleitung an den Kortex in diese eingreift (231, 232).

### **1.6.6. Kognitive Aspekte des Mineralo- und des Glukokortikoidrezeptors**

Eine regelrechte MR/GR-Balance wird für eine adäquate Stressreaktion ebenso für essenziell erachtet wie für die Gedächtnisbildung (4). Die Stressreaktion und die Gedächtnisbildung

bedingen sich auch gegenseitig, unter akuten Stressbedingungen kommt es zu einer Verbesserung der Gedächtniskonsolidierung (238, 239).

Der MR ist bedeutsam in der Bildung eines räumlichen und verbalen Gedächtnisses, des Arbeitsgedächtnisses sowie des explorativen und exekutiven Verhaltens (80, 81, 240, 241). Zudem scheint er in die Bildung einer adäquaten Langzeitpotenzierung involviert zu sein (242). Eine wesentliche Rolle erfährt der MR in Stresssituationen, wo er, vermittelt über seine membran-assoziierte Form mit Möglichkeit einer schnellen Stressreaktion, -bewertung und -antwort (72, 243), den Shift von einem aufwendigen, deklarativen zu einem einfachen, prozeduralen Gedächtnissystem ermöglichen kann (244). In diesem Kontext hat er eine maßgebliche Bedeutung in der Koordination der Stressreaktion (245).

Die Verbesserung der kognitiven Leistung und die Steigerung des Risikoverhaltens unter Stimulation oder Überexpression des MR zeigen dies auf (8, 9, 246), bei depressiven Patienten kommt es in diesem Rahmen auch zu einem Rückgang der depressiven Symptomatik und zu einer Verringerung der Cortisolkonzentration (240, 241). Bei Blockade des MR verschlechtert sich dem entgegengesetzt die kognitiven Performance (10, 247, 248), wobei es in einer Tierstudie zu einer stärkeren kognitiven Beeinträchtigung der weiblichen Mäuse kam (249).

Die Rolle der langsameren, genomisch über den GR vermittelten Mechanismen wird in der weiteren Konsolidierung, Weiterverarbeitung, Bewertung sowie ggf. Anpassung der initialen Stressantwort gesehen (4, 243, 250). Bei Nagetieren mit einer herabgesetzten Funktionalität des GR ist die Gedächtniskonsolidierung ohne Auswirkungen auf die direkte Gedächtnisspeicherung vermindert (243, 251). Nach einem stressbehafteten Ereignis ist der GR für die Rückbildung der neuronalen Aktivität bedeutsam (250, 252).

### **1.6.7. Kognitive Aspekte der HPA-Achse und des RAAS**

Erhöhte ebenso wie erniedrigte Cortisolspiegel können zu einer Zunahme der Risikobereitschaft, einer erhöhten Furchtlosigkeit sowie einer Verminderung der Sensitivität auf eine drohende Bestrafung führen (253-255).

Vermittelt durch den Angiotensin 2-Rezeptor kommt es nach einer RAAS-Aktivierung zu einer kognitiven Verschlechterung, welche nach Blockade des Rezeptors reversibel ist (37, 256). Auch eine Erhöhung des Aldosteronspiegels geht mit einer verschlechterten kognitiven Performance einher (36, 257). Unter der Therapie mit Angiotensinrezeptorblockern wurde

eine Verzögerung der Progression der Alzheimererkrankung beschrieben, welche sich in verringerten Amyloidablagerungen sowie einer geringeren Inzidenz der Erkrankung widerspiegelt (258-260). Angiotensin 2 sowie weitere Komponenten des RAAS werden auch im zentralen Nervensystem exprimiert und scheinen in die Pathogenese der Multiplen Sklerose involviert zu sein (261).

## 1.7. Eigene Forschungsarbeiten

### 1.7.1. Sleep-EEG in patients with primary aldosteronism in comparison to healthy controls and patients with depression

Ziel der Studie war das bessere Verständnis des Effekts einer chronisch erhöhter Aldosteronkonzentration auf den durch Polysomnographie untersuchten Schlaf von PHA-Patienten, einer gesunden Kontrollgruppe sowie einer Gruppe depressiver Patienten.

Bei den PHA-Patienten lag eine im Vergleich zur Normalbevölkerung subjektiv schlechtere Schlafqualität vor, in der polysomnographischen Auswertung kamen allerdings weder signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede innerhalb der PHA-Gruppe noch signifikante EEG-Unterschiede zwischen der PHA-Gruppe und der gesunden Kontrollgruppe zur Darstellung. Diese hätte man aufgrund der im Vergleich zur Normalbevölkerung stärkeren psychischen Beeinträchtigung der PHA-Patienten (16, 17) sowie den bei affektiven Störungen gehäuft auftretenden Schlaf-Veränderungen (33, 173, 174) erwarten können. In der vergleichenden Analyse zwischen der depressiven Gruppe und der PHA-Gruppe lagen keine depressionstypischen Veränderung der Schlafarchitektur der PHA-Patienten oder signifikante Assoziationen zwischen den Depressionsskalen und den Polysomnographie-Parametern vor. Es bestanden indes Zeichen einer besseren Schlafqualität der PHA-Gruppe im Vergleich zur depressiven Gruppe.

Angststörungen spiegeln sich im Gegensatz zu depressiven Störungen häufig nicht in typischen objektiven Schlaf-Veränderungen wider (262), was ein Deutungsmodell der erhobenen Ergebnisse bietet. Die unter den männlichen PHA-Teilnehmern auffallenden Korrelationen der Schlaf-Parameter mit den Ängstlichkeitsscores (HAM-A, GAD-7) können diesbezüglich ein weiteres Indiz sein.

Die Ursache der auf die weiblichen Teilnehmer beschränkten Assoziationen zwischen den Blutdruckparametern und den depressions- (BDI), ängstlichkeits- (GAD-7) sowie

lebensqualitätsbezogenen Scores (SF-12) kann in einem spezifischen Verhalten des Mineralokortikoidrezeptors liegen, Unterstützung hierfür kommt aus anderen Studien (8, 81, 82). In diesem Kontext ist erwähnenswert, dass der MR in der Vermittlung von affektiven Störungen, welche bei an Patienten mit PHA gehäuft auftreten (16), beteiligt zu sein scheint (5, 6, 183, 249). Eine neuere Studie legt eine divergente zentrale Regulation der depressiven und der ängstlichen Komponente des PHA durch den MR nahe (208). In der eigenen Studie fanden sich allerdings keine signifikanten assoziativen Verbindungen zwischen den erhobenen Hormonparametern und den Depressions- oder Ängstlichkeitsskalen.

Auch die geschlechtsspezifischen Korrelationen zwischen den Schlafparametern und den humoralen Faktoren sowie die nur zwischen den männlichen PHA-Patienten und den depressiven Probanden signifikanten Unterschiede zur depressiven Gruppe könnten im Rahmen einer zentralen Genese erklärbar sein.

Diese Arbeit wurde im „Journal of Psychiatric Research“ (Impact Factor 2019: 3.745) unter dem Titel „Sleep-EEG in patients with primary aldosteronism in comparison to healthy controls and patients with depression“ veröffentlicht.

### **1.7.2. Effects of chronically high levels of aldosterone on different cognitive dimensions: an investigation in patients with primary aldosteronism**

Ziel dieser Studie war die Untersuchung des Effekts einer chronisch erhöhten Aldosteronkonzentration auf die kognitiven Fähigkeiten der Versuchsteilnehmer. Nach Aufzeichnung verschiedener kognitiver Scores im Rahmen des Studienprotokolls erfolgte ein Vergleich mit Normwerten der Allgemeinbevölkerung.

In der vorliegenden Arbeit fand sich ein nicht-signifikanter Trend zu unterdurchschnittlichen Resultaten (Prozentrang < 16) der Gedächtnis- sowie Aufmerksamkeitsmessungen bei der Hälfte der Studienteilnehmer.

Die Abwesenheit von signifikanten kognitiven Abweichungen zwischen der PHA-Gruppe und der Normalbevölkerung kann dadurch begründet sein, dass keine affektive Störungen oder Angststörungen im Sinne des DSM-IV oder des ICD-10 in der PHA-Gruppe vorlagen, so dass sich die für diese Erkrankungen charakteristischen kognitiven Veränderungen nicht abbildeten (263, 264). Dieses Ergebnis ist eine Divergenz zu der herabgesetzten Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistung unter einer akuten Blockade des MR an gesunden

Probanden (247). Ein unterschiedliches Rezeptorenverhalten zwischen einer akuten im Gegensatz zu einer chronischen Rezeptorblockade erscheint hier möglich.

In den Korrelationsanalysen fielen mehrere geschlechtsspezifische Unterschiede auf: So war der quantitativ orientierte „d2 Test“ nur bei den männlichen PHA-Teilnehmern negativ mit depressions- (PHQ-9), ängstlichkeits- (GAD-7) sowie schlafbezogenen (ESS, PSQI) Skalen assoziiert, zudem korrelierten Marker der qualitativen Leistung negativ mit der physischen Lebensqualität nur auf Seiten der männlichen Studienteilnehmer.

In der weiblichen PHA-Studiengruppe waren diese Assoziationen bis auf einen negativen assoziativen Einfluss zwischen dem PSQI und den exekutiven Funktionen nicht vorhanden. Weitere geschlechtsspezifische Unterschiede fanden sich bei Betrachtung der RAAS-Komponenten, hier korrelierte die Bearbeitungsgeschwindigkeit negativ mit der Plasma-Renin-Konzentration unter den männlichen PHA-Teilnehmern, bei den weiblichen Teilnehmern waren Komponenten des „d2 Tests“ positiv mit der Plasma-Aldosteron-Konzentration assoziiert.

Erklärungsmodell der geschlechtsspezifischen Befunde kann das spezifische Verhalten des MR sein, Unterstützung kommt aus vorhergehenden Studien (8, 82, 183, 249, 265, 266). Die spezifischen Assoziationen zwischen den RAAS-Komponenten und den kognitiven Parametern sind vor dem Hintergrund der deutlichen Beeinträchtigung weiblicher PHA-Patienten hinsichtlich Ängstlichkeit, Depression und Lebensqualität erwähnenswert (16, 17). Ein aktiviertes RAAS ist zudem mit einer kognitiven Verschlechterung assoziiert (37, 267), auch eine mögliche Beteiligung des RAAS in der Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen erscheint interessant (259, 261). Bezüglich der Beobachtung eines divergenten Ansprechens der depressiven und der ängstlichen Komponente der PHA-Patienten auf eine operative bzw. medikamentöse Therapie besteht weiterer Forschungsbedarf (208).

Diese Arbeit wurde in der Fachzeitschrift „Endocrine Connections“ (Impact Factor 2019: 2.450) unter dem Titel „Effects of chronically high levels of aldosterone on different cognitive dimensions: an investigation in patients with primary aldosteronism“ veröffentlicht.

### **1.7.3. Eigener Anteil an den Veröffentlichungen**

Der eigene Beitrag an den Veröffentlichungen bestand in der Zusammenstellung der Patientenkohorten, insbesondere erfolgte die Rekrutierung der Studienteilnehmer der PHA-Gruppe. Um den vergleichenden Charakter der Studie zu gewährleisten, wurden an folgend

die Patientenkollektive der Kontroll- und depressiven Gruppe aus den Datensätzen des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie München recherchiert. Nach dem Zusammentragen der verschiedenen Datensätze erfolgte nach der Aufbereitung der Daten und Durchführung der statistischen Analyse die Niederschrift der Manuskripte.

## **1.8. Zusammenfassung/Summary**

### **Zusammenfassung**

Der primäre Hyperaldosteronismus gilt als häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie (39, 42) und geht mit einer herabgesetzten Lebensqualität, depressiven Erkrankungen, Angststörungen und einer erhöhten Morbidität einher (15-17, 44). Nach therapeutischer Intervention kommt es bei Patienten mit einem PHA zu einem Rückgang der Krankheitsbeschwerden (205).

Veränderungen des RAAS (27, 28, 36, 37, 197), der HPA-Achse (96, 189) sowie des MR (4-6, 190) sind bezüglich der Pathogenese, Diagnostik sowie Therapie von psychiatrischen Erkrankungen, kognitiven Prozessen und Schlafstörungen bedeutsam und bilden die Grundlage dieser Arbeit.

In der ersten Arbeit wird das Schlafverhalten von Patienten mit einem PHA im Vergleich zu einer depressiven Gruppe und einer gesunden Kontrollgruppe untersucht. Auffallend waren geschlechtsspezifische Unterschiede innerhalb der PHA-Gruppe, welche in einer divergenten Aktivierung des Mineralokortikoidrezeptors begründet sein können (8, 183, 249, 265, 266). Das Fehlen von depressionstypischen Schlafveränderungen kann darauf hinweisen, dass das Schlafverhalten von Patienten mit einem PHA dem ähnelt, welches unter Patienten mit einer Angststörung beschrieben wird (268). Eine unterschiedliche Regulation der depressiven und der ängstlichen Symptomatik durch den MR kann hierfür die Grundlage bieten (208).

In der zweiten Arbeit wird der Einfluss chronisch erhöhter Aldosteronkonzentrationen auf die kognitive Performance von PHA-Patienten untersucht. Signifikante Unterschiede zwischen der PHA-Gruppe und den beiden anderen Gruppen hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit bestanden nicht, was auf physiologische Anpassungsmechanismen unter einem chronischen Aldosteronexzess im Gegensatz zu einer akuten Aldosteronsteigerung hinweisen kann (247). Eine geschlechtsspezifische Rolle des MR erscheint nach Betrachtung der Korrelationsanalysen möglich (8, 82, 183, 249, 265, 266).

In der Zusammenfassung beider Studien wird hinsichtlich kognitiver und schlafmedizinischer Aspekte der PHA-Patienten ein geschlechtsspezifischer Faktor deutlich. Zur weiteren Untersuchung dieses Sachverhalts und seiner zentralen sowie peripheren Regulationsmechanismen in den verschiedenen Patientengruppen besteht weiterer Forschungsbedarf.

## **Summary**

Primary aldosteronism is considered to be the most common cause of secondary hypertension and is associated with a reduced quality of life, depression, anxiety disorders and increased morbidity. After therapeutic intervention, disease complaints are reduced.

Dysregulations within the RAAS, the HPA axis and the MR, which are significant in regard to pathogenesis, diagnosis, and therapy of psychiatric diseases, cognition, and sleep disorders, are the basis of this work.

In the first report, we investigated the objective sleep of PA patients in comparison to a group of depressed patients and a healthy control group. There were noticeable gender-specific differences within the PA group which could be caused by a specific role of the MR. The absence of depression-like changes in the sleep of the PA patients might be an indication of a similarity of sleep changes between PA patients and patients suffering from an anxiety disorder. A differing regulation of the depressive and the anxious symptoms mediated by the MR could be the base of this observation.

In the second report, the influence of chronically increased aldosterone levels on cognitive performance of PA patients was investigated. There was no significant difference between the PA group and the other groups concerning cognitive performance. This could indicate physiological adjustment mechanisms to a chronically increased aldosterone secretion versus an acute increase of secretion. In light of the evaluation of the correlation analysis, a gender-specific role of the MR seems possible.

Summarizing both studies, a gender-specific factor concerning the cognitive performance and the objective sleep of PA patients becomes apparent. Future research is necessary concerning this issue and its central and peripheral regulatory mechanisms within the different groups of patients.

## 1.9. Literaturverzeichnis

1. **Brickenkamp R.** Test d2 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (9. Auflage). Göttingen: Hogrefe. 2002.
2. **Härtung C, Markowitsch, H.J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K. & Kessler, J. (Hrsg.)** Wechsler Memory Scale - Revised (WMS-R; Wechsler, D., 1987). 2000.
3. **Aster vM, Neubauer, A. & Horn, R. (Hrsg.).** Wechsler Intelligenztest für Erwachsene. Deutschsprachige Bearbeitung und Adaptation des WAIS III von David Wechsler. Frankfurt/M.: Harcourt Test Services. 2006.
4. **De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M.** Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine reviews.* 1998;19(3):269-301.
5. **Hinkelmann K, Hellmann-Regen J, Wingenfeld K, Kuehl LK, Mews M, Fleischer J, et al.** Mineralocorticoid receptor function in depressed patients and healthy individuals. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry.* 2016;71:183-8.
6. **Juruena MF, Pariante CM, Papadopoulos AS, Poon L, Lightman S, Cleare AJ.** The role of mineralocorticoid receptor function in treatment-resistant depression. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England).* 2013;27(12):1169-79.
7. **Born J, DeKloet ER, Wenz H, Kern W, Fehm HL.** Gluco- and antimineralcorticoid effects on human sleep: a role of central corticosteroid receptors. *The American journal of physiology.* 1991;260(2 Pt 1):E183-8.
8. **Deuter CE, Wingenfeld K, Schultebraucks K, Hellmann-Regen J, Piber D, Otte C.** Effects of mineralocorticoid-receptor stimulation on risk taking behavior in young healthy men and women. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;75:132-40.
9. **Kanatsou S, Fearey BC, Kuil LE, Lucassen PJ, Harris AP, Seckl JR, et al.** Overexpression of Mineralocorticoid Receptors Partially Prevents Chronic Stress-Induced Reductions in Hippocampal Memory and Structural Plasticity. *PloS one.* 2015;10(11):e0142012.
10. **Cornelisse S, Joels M, Smeets T.** A randomized trial on mineralocorticoid receptor blockade in men: effects on stress responses, selective attention, and memory. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology.* 2011;36(13):2720-8.
11. **Whitworth JA, Butty J, Saines D, Scoggins B, Thatcher R.** The effects of ACTH on the renin-aldosterone system in normotensive man. Clinical and experimental hypertension Part A, Theory and practice. 1985;7(10):1361-76.
12. **Deuschle M, Weber B, Colla M, Muller M, Kniest A, Heuser I.** Mineralocorticoid receptor also modulates basal activity of hypothalamus-pituitary-adrenocortical system in humans. *Neuroendocrinology.* 1998;68(5):355-60.
13. **Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H.** The role of mineralocorticoid receptors in hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1998;83(9):3339-45.
14. **Sonino N, Fallo F, Fava GA.** Psychological aspects of primary aldosteronism. *Psychotherapy and psychosomatics.* 2006;75(5):327-30.
15. **Sonino N, Tomba E, Genesia ML, Bertello C, Mulatero P, Veglio F, et al.** Psychological assessment of primary aldosteronism: a controlled study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2011;96(6):E878-83.
16. **Apostolopoulou K, Kunzel HE, Gerum S, Merkle K, Schulz S, Fischer E, et al.** Gender differences in anxiety and depressive symptoms in patients with primary

- hyperaldosteronism: a cross-sectional study. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2014;15(1):26-35.
- 17. **Kunzel HE, Apostolopoulou K, Pallauf A, Gerum S, Merkle K, Schulz S, et al.** Quality of life in patients with primary aldosteronism: gender differences in untreated and long-term treated patients and associations with treatment and aldosterone. *Journal of psychiatric research*. 2012;46(12):1650-4.
  - 18. **Katz FH, Romfh P, Smith JA.** Episodic secretion of aldosterone in supine man; relationship to cortisol. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1972;35(1):178-81.
  - 19. **Katz FH, Romfh P, Smith JA.** Diurnal variation of plasma aldosterone, cortisol and renin activity in supine man. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1975;40(1):125-34.
  - 20. **Lightman SL, James VH, Linsell C, Mullen PE, Peart WS, Sever PS.** Studies of diurnal changes in plasma renin activity, and plasma noradrenaline, aldosterone and cortisol concentrations in man. *Clinical endocrinology*. 1981;14(3):213-23.
  - 21. **Armbruster H, Vetter W, Beckerhoff R, Nussberger J, Vetter H, Siegenthaler W.** Diurnal variations of plasma aldosterone in supine man: relationship to plasma renin activity and plasma cortisol. *Acta endocrinologica*. 1975;80(1):95-103.
  - 22. **Grim C, Winnacker J, Peters T, Gilbert G.** Low renin, "normal" aldosterone and hypertension: circadian rhythm of renin, aldosterone, cortisol and growth hormone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1974;39(2):247-56.
  - 23. **Krauth MO, Saini J, Follenius M, Brandenberger G.** Nocturnal oscillations of plasma aldosterone in relation to sleep stages. *Journal of endocrinological investigation*. 1990;13(9):727-35.
  - 24. **Brandenberger G, Follenius M, Muzet A, Ehrhart J, Schieber JP.** Ultradian oscillations in plasma renin activity: their relationships to meals and sleep stages. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1985;61(2):280-4.
  - 25. **Schüssler P, Yassouridis A, Uhr M, Kluge M, Bleninger P, Holsboer F, et al.** Sleep and active renin levels--interaction with age, gender, growth hormone and cortisol. *Neuropsychobiology*. 2010;61(3):113-21.
  - 26. **Geerling JC, Kawata M, Loewy AD.** Aldosterone-sensitive neurons in the rat central nervous system. *The Journal of comparative neurology*. 2006;494(3):515-27.
  - 27. **Murck H, Held K, Ziegenbein M, Kunzel H, Koch K, Steiger A.** The renin-angiotensin-aldosterone system in patients with depression compared to controls--a sleep endocrine study. *BMC psychiatry*. 2003;3:15.
  - 28. **Emanuele E, Geroldi D, Minoretti P, Coen E, Politi P.** Increased plasma aldosterone in patients with clinical depression. *Archives of medical research*. 2005;36(5):544-8.
  - 29. **Hlavacova N, Wes PD, Ondrejcakova M, Flynn ME, Poundstone PK, Babic S, et al.** Subchronic treatment with aldosterone induces depression-like behaviours and gene expression changes relevant to major depressive disorder. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*. 2012;15(2):247-65.
  - 30. **Hlavacova N, Jezova D.** Chronic treatment with the mineralocorticoid hormone aldosterone results in increased anxiety-like behavior. *Hormones and behavior*. 2008;54(1):90-7.

31. **Segeda V, Izakova L, Hlavacova N, Bednarova A, Jezova D.** Aldosterone concentrations in saliva reflect the duration and severity of depressive episode in a sex dependent manner. *Journal of psychiatric research.* 2017;91:164-8.
32. **Jezova D, Hlavacova N.** Endocrine factors in stress and psychiatric disorders: focus on anxiety and salivary steroids. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2008;1148:495-503.
33. **Steiger A, Kimura M.** Wake and sleep EEG provide biomarkers in depression. *Journal of psychiatric research.* 2010;44(4):242-52.
34. **Bora E, Harrison BJ, Yucel M, Pantelis C.** Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychological medicine.* 2013;43(10):2017-26.
35. **Wagner S, Doering B, Helmreich I, Lieb K, Tadic A.** A meta-analysis of executive dysfunctions in unipolar major depressive disorder without psychotic symptoms and their changes during antidepressant treatment. *Acta psychiatrica Scandinavica.* 2012;125(4):281-92.
36. **Yagi S, Akaike M, Aihara K, Iwase T, Yoshida S, Sumitomo-Ueda Y, et al.** High plasma aldosterone concentration is a novel risk factor of cognitive impairment in patients with hypertension. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension.* 2011;34(1):74-8.
37. **Inaba S, Iwai M, Furuno M, Tomono Y, Kanno H, Senba I, et al.** Continuous activation of renin-angiotensin system impairs cognitive function in renin/angiotensinogen transgenic mice. *Hypertension.* 2009;53(2):356-62.
38. **Deutsches Conn-Register / Else Kröner-Fresenius Conn-Register.** Deutsches Conn-Register / Else Kröner-Fresenius Conn-Register [Available from: <http://www.conn-register.de/>].
39. **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.
40. **Funder JW.** Primary Aldosteronism: The Next Five Years. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme.* 2017;49(12):977-83.
41. **Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P.** Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2002;40(6):892-6.
42. **Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, Barraza A, Avila F, Montero J, et al.** Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension.* 2003;42(2):161-5.
43. **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.
44. **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.
45. **Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al.** The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *The New England journal of medicine.* 1999;341(10):709-17.

46. **Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al.** Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2003;348(14):1309-21.
47. **Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, et al.** Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation*. 2003;108(15):1831-8.
48. **Kaga M, Utsumi T, Tanaka T, Kono T, Nagano H, Kawamura K, et al.** Risk of New-Onset Dyslipidemia After Laparoscopic Adrenalectomy in Patients with Primary Aldosteronism. *World journal of surgery*. 2015;39(12):2935-40.
49. **Utsumi T, Kawamura K, Imamoto T, Nagano H, Tanaka T, Kamiya N, et al.** Preoperative masked renal damage in Japanese patients with primary aldosteronism: identification of predictors for chronic kidney disease manifested after adrenalectomy. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2013;20(7):685-91.
50. **Adolf C, Asbach E, Dietz AS, Lang K, Hahner S, Quinkler M, et al.** Worsening of lipid metabolism after successful treatment of primary aldosteronism. *Endocrine*. 2016;54(1):198-205.
51. **Weigel M, Riester A, Hanslik G, Lang K, Willenberg HS, Endres S, et al.** Post-saline infusion test aldosterone levels indicate severity and outcome in primary aldosteronism. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2015;172(4):443-50.
52. **Steichen O, Zinzindohoué F, Plouin PF, Amar L.** Outcomes of adrenalectomy in patients with unilateral primary aldosteronism: a review. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2012;44(3):221-7.
53. **Strauch B, Widimský J, Sindelka G, Skrha J.** Does the treatment of primary hyperaldosteronism influence glucose tolerance? *Physiological research*. 2003;52(4):503-6.
54. **Matrozova J, Steichen O, Amar L, Zacharieva S, Jeunemaitre X, Plouin PF.** Fasting plasma glucose and serum lipids in patients with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension*. 2009;53(4):605-10.
55. **Hanslik G, Wallaschofski H, Dietz A, Riester A, Reincke M, Allolio B, et al.** Increased prevalence of diabetes mellitus and the metabolic syndrome in patients with primary aldosteronism of the German Conn's Registry. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2015;173(5):665-75.
56. **Colussi G, Catena C, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A, Sechi LA.** Insulin resistance and hyperinsulinemia are related to plasma aldosterone levels in hypertensive patients. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2349-54.
57. **Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della Mea P, Ermani M, et al.** Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(2):454-9.
58. **Remde H, Hanslik G, Rayes N, Quinkler M.** Glucose Metabolism in Primary Aldosteronism. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2015;47(13):987-93.
59. **Stowasser M, Sharman J, Leano R, Gordon RD, Ward G, Cowley D, et al.** Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with

- familial hyperaldosteronism type I. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(9):5070-6.
60. **Campbell SE, Diaz-Arias AA, Weber KT.** Fibrosis of the human heart and systemic organs in adrenal adenoma. *Blood pressure*. 1992;1(3):149-56.
61. **Lubitz CC, Economopoulos KP, Sy S, Johanson C, Kunzel HE, Reincke M, et al.** Cost-Effectiveness of Screening for Primary Aldosteronism and Subtype Diagnosis in the Resistant Hypertensive Patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(6):621-30.
62. **Riester A, Reincke M, Beuschlein F.** [Primary hyperaldosteronism: boundaries of diagnostics and therapy]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946). 2014;139(40):1982-4.
63. **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 & Metabolism*. 2016;101(5):1889-916.
64. **Androutsellis-Theotokis A, Chrousos GP, McKay RD, DeCherney AH, Kino T.** Expression profiles of the nuclear receptors and their transcriptional coregulators during differentiation of neural stem cells. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2013;45(2):159-68.
65. **Gomez-Sanchez EP.** Mineralocorticoid receptors in the brain and cardiovascular regulation: minority rule? *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2011;22(5):179-87.
66. **MacKenzie SM, Lai M, Clark CJ, Fraser R, Gomez-Sanchez CE, Seckl JR, et al.** 11beta-hydroxylase and aldosterone synthase expression in fetal rat hippocampal neurons. *Journal of molecular endocrinology*. 2002;29(3):319-25.
67. **MacKenzie SM, Clark CJ, Fraser R, Gomez-Sanchez CE, Connell JM, Davies E.** Expression of 11beta-hydroxylase and aldosterone synthase genes in the rat brain. *Journal of molecular endocrinology*. 2000;24(3):321-8.
68. **Agarwal MK, Mirshahi F, Mirshahi M, Rostene W.** Immunochemical detection of the mineralocorticoid receptor in rat brain. *Neuroendocrinology*. 1993;58(5):575-80.
69. **Reichardt HM, Kaestner KH, Tuckermann J, Kretz O, Wessely O, Bock R, et al.** DNA binding of the glucocorticoid receptor is not essential for survival. *Cell*. 1998;93(4):531-41.
70. **Di S, Malcher-Lopes R, Halmos KC, Tasker JG.** Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: a fast feedback mechanism. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2003;23(12):4850-7.
71. **Osterlund CD, Rodriguez-Santiago M, Woodruff ER, Newsom RJ, Chadayammuri AP, Spencer RL.** Glucocorticoid Fast Feedback Inhibition of Stress-Induced ACTH Secretion in the Male Rat: Rate Independence and Stress-State Resistance. *Endocrinology*. 2016;157(7):2785-98.
72. **Karst H, Berger S, Turiault M, Tronche F, Schutz G, Joels M.** Mineralocorticoid receptors are indispensable for nongenomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(52):19204-7.

73. **Klok MD, Giltay EJ, Van der Does AJ, Geleijnse JM, Antypa N, Penninx BW, et al.** A common and functional mineralocorticoid receptor haplotype enhances optimism and protects against depression in females. *Translational psychiatry*. 2011;1(12):e62.
74. **Kumsta R, Kliegel D, Linden M, DeRijk R, de Kloet ER.** Genetic variation of the mineralocorticoid receptor gene (MR, NR3C2) is associated with a conceptual endophenotype of "CRF-hypoactivity". *Psychoneuroendocrinology*. 2019;105:79-85.
75. **Buckley TM, Mullen BC, Schatzberg AF.** The acute effects of a mineralocorticoid receptor (MR) agonist on nocturnal hypothalamic-adrenal-pituitary (HPA) axis activity in healthy controls. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(8-10):859-64.
76. **Reul JM, de Kloet ER.** Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*. 1985;117(6):2505-11.
77. **De Kloet ER, Reul JM.** Feedback action and tonic influence of corticosteroids on brain function: a concept arising from the heterogeneity of brain receptor systems. *Psychoneuroendocrinology*. 1987;12(2):83-105.
78. **van Haarst AD, Oitzl MS, de Kloet ER.** Facilitation of feedback inhibition through blockade of glucocorticoid receptors in the hippocampus. *Neurochemical research*. 1997;22(11):1323-8.
79. **Joels M, Karst H, Krugers HJ, Lucassen PJ.** Chronic stress: implications for neuronal morphology, function and neurogenesis. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2007;28(2-3):72-96.
80. **Berger S, Wolfer DP, Selbach O, Alter H, Erdmann G, Reichardt HM, et al.** Loss of the limbic mineralocorticoid receptor impairs behavioral plasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(1):195-200.
81. **Ter Horst JP, Kentrop J, Arp M, Hubens CJ, de Kloet ER, Oitzl MS.** Spatial learning of female mice: a role of the mineralocorticoid receptor during stress and the estrous cycle. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2013;7:56.
82. **Karandrea D, Kittas C, Kitraki E.** Contribution of sex and cellular context in the regulation of brain corticosteroid receptors following restraint stress. *Neuroendocrinology*. 2000;71(6):343-53.
83. **Llorente R, Miguel-Blanco C, Aisa B, Lachize S, Borcel E, Meijer OC, et al.** Long term sex-dependent psychoneuroendocrine effects of maternal deprivation and juvenile unpredictable stress in rats. *Journal of neuroendocrinology*. 2011;23(4):329-44.
84. **Stroud LR, Salovey P, Epel ES.** Sex differences in stress responses: social rejection versus achievement stress. *Biological psychiatry*. 2002;52(4):318-27.
85. **Kudielka BM, Kirschbaum C.** Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biological psychology*. 2005;69(1):113-32.
86. **Carey MP, Deterd CH, de Koning J, Helmerhorst F, de Kloet ER.** The influence of ovarian steroids on hypothalamic-pituitary-adrenal regulation in the female rat. *The Journal of endocrinology*. 1995;144(2):311-21.
87. **Quinkler M, Meyer B, Bumke-Vogt C, Grossmann C, Gruber U, Oelkers W, et al.** Agonistic and antagonistic properties of progesterone metabolites at the human mineralocorticoid receptor. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2002;146(6):789-99.
88. **Kanashiro-Takeuchi RM, Heidecker B, Lamirault G, Dharamsi JW, Hare JM.** Sex-specific impact of aldosterone receptor antagonism on ventricular remodeling and gene expression after myocardial infarction. *Clinical and translational science*. 2009;2(2):134-42.

89. **Otte C, Yassouridis A, Jahn H, Maass P, Stober N, Wiedemann K, et al.** Mineralocorticoid receptor-mediated inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in aged humans. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2003;58(10):B900-5.
90. **Heuser I, Deuschle M, Weber A, Kniest A, Ziegler C, Weber B, et al.** The role of mineralocorticoid receptors in the circadian activity of the human hypothalamus-pituitary-adrenal system: effect of age. *Neurobiology of aging*. 2000;21(4):585-9.
91. **Weil-Malherbe H, Axelrod J, Tomchick R.** Blood-brain barrier for adrenaline. *Science (New York, NY)*. 1959;129(3357):1226-7.
92. **Coutinho AE, Chapman KE.** The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Molecular and cellular endocrinology*. 2011;335(1):2-13.
93. **Chrousos GP.** The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2000;24 Suppl 2:S50-5.
94. **Lawson EA, Donoho D, Miller KK, Misra M, Meenaghan E, Lydecker J, et al.** Hypercortisolemia is associated with severity of bone loss and depression in hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(12):4710-6.
95. **Beer HD, Fassler R, Werner S.** Glucocorticoid-regulated gene expression during cutaneous wound repair. *Vitamins and hormones*. 2000;59:217-39.
96. **Holsboer F.** The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2000;23(5):477-501.
97. **Heim C, Nemeroff CB.** Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *CNS spectrums*. 2009;14(1 Suppl 1):13-24.
98. **Walker EF, Trotman HD, Pearce BD, Addington J, Cadenhead KS, Cornblatt BA, et al.** Cortisol levels and risk for psychosis: initial findings from the North American prodrome longitudinal study. *Biological psychiatry*. 2013;74(6):410-7.
99. **Wirtz PH, von Kanel R, Emini L, Ruedisueli K, Groessbauer S, Maercker A, et al.** Evidence for altered hypothalamus-pituitary-adrenal axis functioning in systemic hypertension: blunted cortisol response to awakening and lower negative feedback sensitivity. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(5):430-6.
100. **Bruehl H, Rueger M, Dziobek I, Sweat V, Tarsi A, Javier E, et al.** Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and memory impairments in type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(7):2439-45.
101. **Schule C, Baghai TC, Eser D, Hafner S, Born C, Herrmann S, et al.** The combined dexamethasone/CRH Test (DEX/CRH test) and prediction of acute treatment response in major depression. *PloS one*. 2009;4(1):e4324.
102. **Appelhof BC, Huyser J, Verweij M, Brouwer JP, van Dyck R, Fliers E, et al.** Glucocorticoids and relapse of major depression (dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in relation to relapse of major depression). *Biological psychiatry*. 2006;59(8):696-701.
103. **Qian X, Droste SK, Lightman SL, Reul JM, Linthorst AC.** Circadian and ultradian rhythms of free glucocorticoid hormone are highly synchronized between the blood, the subcutaneous tissue, and the brain. *Endocrinology*. 2012;153(9):4346-53.

104. **Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, et al.** Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2003;24(3):151-80.
105. **Jacobson L, Muglia LJ, Weninger SC, Pacak K, Majzoub JA.** CRH deficiency impairs but does not block pituitary-adrenal responses to diverse stressors. *Neuroendocrinology*. 2000;71(2):79-87.
106. **Stavreva DA, Wiench M, John S, Conway-Campbell BL, McKenna MA, Pooley JR, et al.** Ultradian hormone stimulation induces glucocorticoid receptor-mediated pulses of gene transcription. *Nature cell biology*. 2009;11(9):1093-102.
107. **Spiga F, Waite EJ, Liu Y, Kershaw YM, Aguilera G, Lightman SL.** ACTH-dependent ultradian rhythm of corticosterone secretion. *Endocrinology*. 2011;152(4):1448-57.
108. **Fries E, Dettenborn L, Kirschbaum C.** The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*. 2009;72(1):67-73.
109. **Kalsbeek A, van der Spek R, Lei J, Endert E, Buijs RM, Fliers E.** Circadian rhythms in the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Molecular and cellular endocrinology*. 2012;349(1):20-9.
110. **Walker JJ, Terry JR, Lightman SL.** Origin of ultradian pulsatility in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Proceedings Biological sciences*. 2010;277(1688):1627-33.
111. **Spiga F, Walker JJ, Terry JR, Lightman SL.** HPA axis-rhythms. *Comprehensive Physiology*. 2014;4(3):1273-98.
112. **Dorin RI, Qiao Z, Qualls CR, Urban FK, 3rd.** Estimation of maximal cortisol secretion rate in healthy humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(4):1285-93.
113. **Grissom N, Bhatnagar S.** Habituation to repeated stress: get used to it. *Neurobiology of learning and memory*. 2009;92(2):215-24.
114. **Navar LG.** Physiology: hemodynamics, endothelial function, renin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic nervous system. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2014;8(7):519-24.
115. **Drenjancevic-Peric I, Jelakovic B, Lombard JH, Kunert MP, Kibel A, Gros M.** High-salt diet and hypertension: focus on the renin-angiotensin system. *Kidney & blood pressure research*. 2011;34(1):1-11.
116. **Yatabe J, Yoneda M, Yatabe MS, Watanabe T, Felder RA, Jose PA, et al.** Angiotensin III stimulates aldosterone secretion from adrenal gland partially via angiotensin II type 2 receptor but not angiotensin II type 1 receptor. *Endocrinology*. 2011;152(4):1582-8.
117. **Cuadra AE, Shan Z, Sumners C, Raizada MK.** A current view of brain renin-angiotensin system: Is the (pro)renin receptor the missing link? *Pharmacology & therapeutics*. 2010;125(1):27-38.
118. **Durante A, Peretto G, Laricchia A, Ancona F, Spartera M, Mangieri A, et al.** Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of atherosclerosis. *Current pharmaceutical design*. 2012;18(7):981-1004.
119. **Kalupahana NS, Massiera F, Quignard-Boulange A, Ailhaud G, Voy BH, Wasserman DH, et al.** Overproduction of angiotensinogen from adipose tissue induces adipose inflammation, glucose intolerance, and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2012;20(1):48-56.

120. **Holmes MC, Seckl JR.** The role of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases in the brain. *Molecular and cellular endocrinology*. 2006;248(1-2):9-14.
121. **Iber.** The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specification2007.
122. **McGinty D, Szymusiak R.** Brain structures and mechanisms involved in the generation of NREM sleep: focus on the preoptic hypothalamus. *Sleep medicine reviews*. 2001;5(4):323-42.
123. **Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, Chokroverty S, Grigg-Damberger MM, Hirshkowitz M, et al.** The visual scoring of sleep in adults. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2007;3(2):121-31.
124. **Dement W, Kleitman N.** Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1957;9(4):673-90.
125. **Reinoso-Suarez F, de Andres I, Rodrigo-Angulo ML, Garzon M.** Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep. *Sleep medicine reviews*. 2001;5(1):63-77.
126. **Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW.** Control of sleep and wakefulness. *Physiological reviews*. 2012;92(3):1087-187.
127. **McCormick DA, Bal T.** Sensory gating mechanisms of the thalamus. *Current opinion in neurobiology*. 1994;4(4):550-6.
128. **McCormick DA, Bal T.** Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. *Annual review of neuroscience*. 1997;20:185-215.
129. **Herrera CG, Cadavieco MC, Jego S, Ponomarenko A, Korotkova T, Adamantidis A.** Hypothalamic feedforward inhibition of thalamocortical network controls arousal and consciousness. *Nature neuroscience*. 2016;19(2):290-8.
130. **Luppi PH, Clement O, Sapin E, Peyron C, Gervasoni D, Leger L, et al.** Brainstem mechanisms of paradoxical (REM) sleep generation. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2012;463(1):43-52.
131. **Lu J, Bjorkum AA, Xu M, Gaus SE, Shiromani PJ, Saper CB.** Selective activation of the extended ventrolateral preoptic nucleus during rapid eye movement sleep. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2002;22(11):4568-76.
132. **Hassani OK, Lee MG, Henny P, Jones BE.** Discharge profiles of identified GABAergic in comparison to cholinergic and putative glutamatergic basal forebrain neurons across the sleep-wake cycle. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2009;29(38):11828-40.
133. **McCarley RW, Hobson JA.** Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. *Science (New York, NY)*. 1975;189(4196):58-60.
134. **Venner A, Anaclet C, Broadhurst RY, Saper CB, Fuller PM.** A Novel Population of Wake-Promoting GABAergic Neurons in the Ventral Lateral Hypothalamus. *Current biology : CB*. 2016;26(16):2137-43.
135. **Borbely AA.** A two process model of sleep regulation. *Human neurobiology*. 1982;1(3):195-204.
136. **Steiger A, Pawlowski M.** Depression and Sleep. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3).

137. **Ehlers CL, Reed TK, Henriksen SJ.** Effects of corticotropin-releasing factor and growth hormone-releasing factor on sleep and activity in rats. *Neuroendocrinology*. 1986;42(6):467-74.
138. **Cajochen C, Munch M, Knoblauch V, Blatter K, Wirz-Justice A.** Age-related changes in the circadian and homeostatic regulation of human sleep. *Chronobiology international*. 2006;23(1-2):461-74.
139. **Hofman MA, Swaab DF.** Living by the clock: the circadian pacemaker in older people. *Ageing research reviews*. 2006;5(1):33-51.
140. **Sawai N, Ueta Y, Nakazato M, Ozawa H.** Developmental and aging change of orexin-A and -B immunoreactive neurons in the male rat hypothalamus. *Neuroscience letters*. 2010;468(1):51-5.
141. **Landolt HP, Dijk DJ, Achermann P, Borbely AA.** Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain research*. 1996;738(2):205-12.
142. **Lauer CJ, Riemann D, Wiegand M, Berger M.** From early to late adulthood. Changes in EEG sleep of depressed patients and healthy volunteers. *Biological psychiatry*. 1991;29(10):979-93.
143. **Colvin GB, Whitmoyer DI, Lisk RD, Walter DO, Sawyer CH.** Changes in sleep-wakefulness in female rats during circadian and estrous cycles. *Brain research*. 1968;7(2):173-81.
144. **Colvin GB, Whitmoyer DI, Sawyer CH.** Circadian sleep-wakefulness patterns in rats after ovariectomy and treatment with estrogen. *Experimental neurology*. 1969;25(4):616-25.
145. **Schiavi RC, White D, Mandeli J.** Pituitary-gonadal function during sleep in healthy aging men. *Psychoneuroendocrinology*. 1992;17(6):599-609.
146. **Hatzinger M, Brand S, Perren S, Stadelmann S, von Wyl A, von Klitzing K, et al.** Electroencephalographic sleep profiles and hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA)-activity in kindergarten children: early indication of poor sleep quality associated with increased cortisol secretion. *Journal of psychiatric research*. 2008;42(7):532-43.
147. **Buckley TM, Schatzberg AF.** On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(5):3106-14.
148. **Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB.** The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *The Journal of endocrinology*. 1999;160(1):1-12.
149. **Balbo M, Leproult R, Van Cauter E.** Impact of sleep and its disturbances on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity. *International journal of endocrinology*. 2010;2010:759234.
150. **Steiger A.** Sleep and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system. *Sleep medicine reviews*. 2002;6(2):125-38.
151. **Ehlers CL, Kupfer DJ.** Hypothalamic peptide modulation of EEG sleep in depression: a further application of the S-process hypothesis. *Biological psychiatry*. 1987;22(4):513-7.

152. **Holsboer F, von Bardeleben U, Steiger A.** Effects of intravenous corticotropin-releasing hormone upon sleep-related growth hormone surge and sleep EEG in man. *Neuroendocrinology*. 1988;48(1):32-8.
153. **Kimura M, Muller-Preuss P, Lu A, Wiesner E, Flachskamm C, Wurst W, et al.** Conditional corticotropin-releasing hormone overexpression in the mouse forebrain enhances rapid eye movement sleep. *Mol Psychiatry*. 2010;15(2):154-65.
154. **Schüssler P, Yassouridis A, Uhr M, Kluge M, Weikel J, Holsboer F, et al.** Growth hormone-releasing hormone and corticotropin-releasing hormone enhance non-rapid-eye-movement sleep after sleep deprivation. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2006;291(3):E549-56.
155. **Chang FC, Opp MR.** Corticotropin-releasing hormone (CRH) as a regulator of waking. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2001;25(5):445-53.
156. **Follenius M, Brandenberger G, Bandesapt JJ, Libert JP, Ehrhart J.** Nocturnal cortisol release in relation to sleep structure. *Sleep*. 1992;15(1):21-7.
157. **Born J, Späth-Schwalbe E, Schwakenhofer H, Kern W, Fehm HL.** Influences of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotropin, and cortisol on sleep in normal man. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1989;68(5):904-11.
158. **Vázquez-Palacios G, Retana-Márquez S, Bonilla-Jaime H, Velázquez-Moctezuma J.** Further definition of the effect of corticosterone on the sleep-wake pattern in the male rat. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2001;70(2-3):305-10.
159. **Bradbury MJ, Dement WC, Edgar DM.** Effects of adrenalectomy and subsequent corticosterone replacement on rat sleep state and EEG power spectra. *The American journal of physiology*. 1998;275(2):R555-65.
160. **Reul JM, Holsboer F.** Corticotropin-releasing factor receptors 1 and 2 in anxiety and depression. *Current opinion in pharmacology*. 2002;2(1):23-33.
161. **Marrosu F, Gessa GL, Giagheddu M, Fratta W.** Corticotropin-releasing factor (CRF) increases paradoxical sleep (PS) rebound in PS-deprived rats. *Brain research*. 1990;515(1-2):315-8.
162. **Müller-Preuss P, Wiesner E, Lu A, Deussing JM, Kimura M.** CNS-specific overexpression of CRH alters sleep-wake behavior in transgenic mice. *Pharmacopsychiatry*. 2005;38(05):A166.
163. **García-Borreguero D, Wehr TA, Larrosa O, Granizo JJ, Hardwick D, Chrousos GP, et al.** Glucocorticoid replacement is permissive for rapid eye movement sleep and sleep consolidation in patients with adrenal insufficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(11):4201-6.
164. **Shipley JE, Schteingart DE, Tandon R, Starkman MN.** Sleep architecture and sleep apnea in patients with Cushing's disease. *Sleep*. 1992;15(6):514-8.
165. **Steiger A.** Sleep and endocrine regulation. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. 2003;8:s358-76.
166. **Obal F, Jr., Krueger JM.** GHRH and sleep. *Sleep medicine reviews*. 2004;8(5):367-77.
167. **Charloux A, Gronfier C, Lonsdorfer-Wolf E, Piquard F, Brandenberger G.** Aldosterone release during the sleep-wake cycle in humans. *The American journal of physiology*. 1999;276(1 Pt 1):E43-9.
168. **Rubin RT, Poland RE, Gouin PR, Tower BB.** Secretion of hormones influencing water and electrolyte balance (antidiuretic hormone, aldosterone, prolactin) during sleep in normal adult men. *Psychosomatic medicine*. 1978;40(1):44-59.

169. **Brandenberger G, Charifi C, Muzet A, Saini J, Simon C, Follenius M.** Renin as a biological marker of the NREM-REM sleep cycle: effect of REM sleep suppression. *Journal of sleep research.* 1994;3(1):30-5.
170. **Murck H, Uhr M, Ziegenbein M, Kunzel H, Held K, Antonijevic IA, et al.** Renin-angiotensin-aldosterone system, HPA-axis and sleep-EEG changes in unmedicated patients with depression after total sleep deprivation. *Pharmacopsychiatry.* 2006;39(1):23-9.
171. **Künzel H, Schüssler P, Yassouridis A, Uhr M, Kluge M, Steiger A.** The renin secretion profile under the influence of sleep deprivation and the neuropeptides CRH and GHRH. *Psychoneuroendocrinology.* 2020;120:104799.
172. **Lüthringer R, Brandenberger G, Schaltenbrand N, Müller G, Spiegel K, Macher JP, et al.** Slow wave electroencephalic activity parallels renin oscillations during sleep in humans. *Electroencephalography and clinical neurophysiology.* 1995;95(5):318-22.
173. **Hawkins DR, Taub JM, Van de Castle RL.** Extended sleep (hypersomnia) in young depressed patients. *The American journal of psychiatry.* 1985;142(8):905-10.
174. **Armitage R.** Sleep and circadian rhythms in mood disorders. *Acta psychiatica Scandinavica Supplementum.* 2007(433):104-15.
175. **Hinkelmann K, Moritz S, Botzenhardt J, Muhtz C, Wiedemann K, Kellner M, et al.** Changes in cortisol secretion during antidepressive treatment and cognitive improvement in patients with major depression: a longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37(5):685-92.
176. **Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalder K, Nissen C, Voderholzer U, et al.** Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *Journal of affective disorders.* 2011;135(1-3):10-9.
177. **Li L, Wu C, Gan Y, Qu X, Lu Z.** Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC psychiatry.* 2016;16(1):375.
178. **Pigeon WR, Pinquart M, Conner K.** Meta-analysis of sleep disturbance and suicidal thoughts and behaviors. *The Journal of clinical psychiatry.* 2012;73(9):e1160-7.
179. **Kupfer DJ.** REM latency: a psychobiologic marker for primary depressive disease. *Biological psychiatry.* 1976;11(2):159-74.
180. **Lauer CJ, Modell S, Schreiber W, Krieg JC, Holsboer F.** Prediction of the development of a first major depressive episode with a rapid eye movement sleep induction test using the cholinergic agonist RS 86. *Journal of clinical psychopharmacology.* 2004;24(3):356-7.
181. **Murck H, Nickel T, Kunzel H, Antonijevic IA, Schill J, Zobel A, et al.** State markers of depression in sleep EEG: dependency on drug and gender in patients treated with tianeptine or paroxetine. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology.* 2003;28(2):348-58.
182. **Clark C, Dupont R, Golshan S, Gillin JC, Rapaport MH, Kelsoe JR.** Preliminary evidence of an association between increased REM density and poor antidepressant response to partial sleep deprivation. *Journal of affective disorders.* 2000;59(1):77-83.
183. **Buttner M, Jezova D, Greene B, Konrad C, Kircher T, Murck H.** Target-based biomarker selection - Mineralocorticoid receptor-related biomarkers and treatment outcome in major depression. *Journal of psychiatric research.* 2015;66-67:24-37.

184. **Wu JC, Bunney WE.** The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *The American journal of psychiatry*. 1990;147(1):14-21.
185. **Riemann D, Wiegand M, Lauer CJ, Berger M.** Naps after total sleep deprivation in depressed patients: are they depressiogenic? *Psychiatry research*. 1993;49(2):109-20.
186. **Chen CN.** Sleep, depression and antidepressants. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1979;135:385-402.
187. **Kuhn M, Mainberger F, Feige B, Maier JG, Wirminghaus M, Limbach L, et al.** State-Dependent Partial Occlusion of Cortical LTP-Like Plasticity in Major Depression. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2016;41(6):1521-9.
188. **Diekelmann S, Born J.** The memory function of sleep. *Nature reviews Neuroscience*. 2010;11(2):114-26.
189. **Carroll BJ, Curtis GC, Mendels J.** Cerebrospinal fluid and plasma free cortisol concentrations in depression. *Psychological medicine*. 1976;6(2):235-44.
190. **Lopez JF, Chalmers DT, Little KY, Watson SJ.** A.E. Bennett Research Award. Regulation of serotonin1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biological psychiatry*. 1998;43(8):547-73.
191. **Brady LS, Whitfield HJ, Jr., Fox RJ, Gold PW, Herkenham M.** Long-term antidepressant administration alters corticotropin-releasing hormone, tyrosine hydroxylase, and mineralocorticoid receptor gene expression in rat brain. Therapeutic implications. *The Journal of clinical investigation*. 1991;87(3):831-7.
192. **Seckl JR, Fink G.** Antidepressants increase glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in rat hippocampus in vivo. *Neuroendocrinology*. 1992;55(6):621-6.
193. **Mason BL, Pariante CM.** The effects of antidepressants on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Drug news & perspectives*. 2006;19(10):603-8.
194. **Lembke A, Gomez R, Tenakoon L, Keller J, Cohen G, Williams GH, et al.** The mineralocorticoid receptor agonist, fludrocortisone, differentially inhibits pituitary-adrenal activity in humans with psychotic major depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(1):115-21.
195. **Otte C, Hinkelmann K, Moritz S, Yassouridis A, Jahn H, Wiedemann K, et al.** Modulation of the mineralocorticoid receptor as add-on treatment in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept study. *Journal of psychiatric research*. 2010;44(6):339-46.
196. **Yau JL, Noble J, Hibberd C, Seckl JR.** Short-term administration of fluoxetine and venlafaxine decreases corticosteroid receptor mRNA expression in the rat hippocampus. *Neuroscience letters*. 2001;306(3):161-4.
197. **Baghai TC, Binder EB, Schule C, Salyakina D, Eser D, Lucae S, et al.** Polymorphisms in the angiotensin-converting enzyme gene are associated with unipolar depression, ACE activity and hypercortisolism. *Molecular Psychiatry*. 2006;11:1003.
198. **Okuyama S, Sakagawa T, Sugiyama F, Fukamizu A, Murakami K.** Reduction of depressive-like behavior in mice lacking angiotensinogen. *Neuroscience letters*. 1999;261(3):167-70.

199. **Franklin M, Hlavacova N, Babic S, Pokusa M, Bermudez I, Jezova D.** Aldosterone Signals the Onset of Depressive Behaviour in a Female Rat Model of Depression along with SSRI Treatment Resistance. *Neuroendocrinology*. 2015;102(4):274-87.
200. **Tiemensma J, Biermasz NR, van der Mast RC, Wassenaar MJ, Middelkoop HA, Pereira AM, et al.** Increased psychopathology and maladaptive personality traits, but normal cognitive functioning, in patients after long-term cure of acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(12):E392-402.
201. **Barnett PS, Palazidou E, Miell JP, Coskeran PB, Butler J, Dawson JM, et al.** Endocrine function, psychiatric and clinical consequences in patients with macroprolactinomas after long-term treatment with the new non-ergot dopamine agonist CV205-502. *The Quarterly journal of medicine*. 1991;81(295):891-906.
202. **Bunevicius R, Prange AJ, Jr.** Thyroid disease and mental disorders: cause and effect or only comorbidity? *Current opinion in psychiatry*. 2010;23(4):363-8.
203. **Khurshid KA, Weaver ME.** Conn's syndrome presenting as depression. *The American journal of psychiatry*. 2005;162(6):1226.
204. **Avery TL.** Primary hyperaldosteronism and depression. *The New Zealand medical journal*. 1984;97(761):537.
205. **Sukor N, Kogovsek C, Gordon RD, Robson D, Stowasser M.** Improved quality of life, blood pressure, and biochemical status following laparoscopic adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(3):1360-4.
206. **Velema M, Dekkers T, Hermus A, Timmers H, Lenders J, Groenewoud H, et al.** Quality of Life in Primary Aldosteronism: A Comparative Effectiveness Study of Adrenalectomy and Medical Treatment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018;103(1):16-24.
207. **Ahmed AH, Gordon RD, Sukor N, Pimenta E, Stowasser M.** Quality of life in patients with bilateral primary aldosteronism before and during treatment with spironolactone and/or amiloride, including a comparison with our previously published results in those with unilateral disease treated surgically. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(9):2904-11.
208. **Murck H, Adolf C, Schneider A, Schlageter L, Heinrich D, Ritzel K, et al.** Differential effects of reduced mineralocorticoid receptor activation by unilateral adrenalectomy vs mineralocorticoid antagonist treatment in patients with primary aldosteronism - Implications for depression and anxiety. *Journal of psychiatric research*. 2021;137:376-82
209. **Hlavacova N, Jezova D.** Effect of single treatment with the antihypertensive drug eplerenone on hormone levels and anxiety-like behaviour in rats. *Endocrine regulations*. 2008;42(4):147-53.
210. **Florczak E, Prejbisz A, Szwencz-Pietrasz E, Sliwinski P, Bielen P, Klisiewicz A, et al.** Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study. *Journal of human hypertension*. 2013;27(11):678-85.
211. **Dudenbostel T, Calhoun DA.** Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *Journal of human hypertension*. 2012;26(5):281-7.
212. **Foster GE, Hanly PJ, Ahmed SB, Beaudin AE, Pialoux V, Poulin MJ.** Intermittent hypoxia increases arterial blood pressure in humans through a Renin-Angiotensin system-dependent mechanism. *Hypertension*. 2010;56(3):369-77.

213. **Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM.** Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest.* 2004;125(1):112-7.
214. **Di Murro A, Petramala L, Cottesta D, Zinnamosca L, Crescenzi E, Marinelli C, et al.** Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with sleep apnoea: prevalence of primary aldosteronism. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS.* 2010;11(3):165-72.
215. **Karcz M, Obarska J, Bobrowski R, Lewko D, Drab M, Kolodziejczyk-kruk S, et al.** FREQUENCY OF PRIMARY ALDOSTERONISM IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA – OSA-PA STUDY. *Journal of hypertension.* 2017;35:e39.
216. **de Souza F, Muxfeldt ES, Margallo V, Cortez AF, Cavalcanti AH, Salles GF.** Effects of continuous positive airway pressure treatment on aldosterone excretion in patients with obstructive sleep apnoea and resistant hypertension: a randomized controlled trial. *Journal of hypertension.* 2017;35(4):837-44.
217. **Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, Pimenta E, Thomas SJ, Harding SM, et al.** Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine.* 2010;6(4):363-8.
218. **Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA.** Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest.* 2007;131(2):453-9.
219. **Saarelainen S, Hasan J, Siitonен S, Seppala E.** Effect of nasal CPAP treatment on plasma volume, aldosterone and 24-h blood pressure in obstructive sleep apnoea. *Journal of sleep research.* 1996;5(3):181-5.
220. **Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, et al.** Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *Journal of human hypertension.* 2010;24(8):532-7.
221. **Krasinska B, Miazga A, Cofta S, Szczepaniak-Chichel L, Trafas T, Krasinski Z, et al.** Effect of eplerenone on the severity of obstructive sleep apnea and arterial stiffness in patients with resistant arterial hypertension. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej.* 2016;126(5):330-9.
222. **Wolley MJ, Pimenta E, Calhoun D, Gordon RD, Cowley D, Stowasser M.** Treatment of primary aldosteronism is associated with a reduction in the severity of obstructive sleep apnoea. *Journal of human hypertension.* 2017;31(9):561-7.
223. **Wagner U, Gais S, Haider H, Verleger R, Born J.** Sleep inspires insight. *Nature.* 2004;427(6972):352-5.
224. **Ritter SM, Strick M, Bos MW, van Baaren RB, Dijksterhuis A.** Good morning creativity: task reactivation during sleep enhances beneficial effect of sleep on creative performance. *Journal of sleep research.* 2012;21(6):643-7.
225. **Diekelmann S, Büchel C, Born J, Rasch B.** Labile or stable: opposing consequences for memory when reactivated during waking and sleep. *Nature neuroscience.* 2011;14(3):381-6.
226. **Lahl O, Wispeł C, Willigens B, Pietrowsky R.** An ultra short episode of sleep is sufficient to promote declarative memory performance. *Journal of sleep research.* 2008;17(1):3-10.

227. **Wilson MA, McNaughton BL.** Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science (New York, NY)*. 1994;265(5172):676-9.
228. **Funk CM, Peelman K, Bellesi M, Marshall W, Cirelli C, Tononi G.** Role of Somatostatin-Positive Cortical Interneurons in the Generation of Sleep Slow Waves. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2017;37(38):9132-48.
229. **Latchoumane CV, Ngo HV, Born J, Shin HS.** Thalamic Spindles Promote Memory Formation during Sleep through Triple Phase-Locking of Cortical, Thalamic, and Hippocampal Rhythms. *Neuron*. 2017;95(2):424-35.e6.
230. **van Dongen EV, Takashima A, Barth M, Zapp J, Schad LR, Paller KA, et al.** Memory stabilization with targeted reactivation during human slow-wave sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(26):10575-80.
231. **Genzel L, Kroes MC, Dresler M, Battaglia FP.** Light sleep versus slow wave sleep in memory consolidation: a question of global versus local processes? *Trends in neurosciences*. 2014;37(1):10-9.
232. **Lewis PA, Durrant SJ.** Overlapping memory replay during sleep builds cognitive schemata. *Trends in cognitive sciences*. 2011;15(8):343-51.
233. **Spoormaker VI, Schröter MS, Gleiser PM, Andrade KC, Dresler M, Wehrle R, et al.** Development of a large-scale functional brain network during human non-rapid eye movement sleep. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2010;30(34):11379-87.
234. **Dresler M, Spoormaker VI, Beiting P, Czisch M, Kimura M, Steiger A, et al.** Neuroscience-driven discovery and development of sleep therapeutics. *Pharmacology & therapeutics*. 2014;141(3):300-34.
235. **Nishida M, Pearsall J, Buckner RL, Walker MP.** REM sleep, prefrontal theta, and the consolidation of human emotional memory. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)*. 2009;19(5):1158-66.
236. **Kim EJ, Dimsdale JE.** The effect of psychosocial stress on sleep: a review of polysomnographic evidence. *Behavioral sleep medicine*. 2007;5(4):256-78.
237. **Indursky P, Rotenberg V.** Change of mood during sleep and REM sleep variables. *International journal of psychiatry in clinical practice*. 1998;2(1):47-51.
238. **Yuen EY, Liu W, Karatsoreos IN, Ren Y, Feng J, McEwen BS, et al.** Mechanisms for acute stress-induced enhancement of glutamatergic transmission and working memory. *Mol Psychiatry*. 2011;16(2):156-70.
239. **Henckens MJ, Hermans EJ, Pu Z, Joels M, Fernandez G.** Stressed memories: how acute stress affects memory formation in humans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2009;29(32):10111-9.
240. **Hinkelmann K, Wingenfeld K, Kuehl LK, Fleischer J, Heuser I, Wiedemann K, et al.** Stimulation of the mineralocorticoid receptor improves memory in young and elderly healthy individuals. *Neurobiology of aging*. 2015;36(2):919-24.
241. **Otte C, Wingenfeld K, Kuehl LK, Kaczmarczyk M, Richter S, Quante A, et al.** Mineralocorticoid receptor stimulation improves cognitive function and decreases cortisol secretion in depressed patients and healthy individuals. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2015;40(2):386-93.

242. **Maggio N, Segal M.** Cellular basis of a rapid effect of mineralocorticosteroid receptors activation on LTP in ventral hippocampal slices. *Hippocampus*. 2012;22(2):267-75.
243. **Oitzl MS, de Kloet ER.** Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial orientation learning. *Behavioral neuroscience*. 1992;106(1):62-71.
244. **Schwabe L, Schachinger H, de Kloet ER, Oitzl MS.** Corticosteroids operate as a switch between memory systems. *Journal of cognitive neuroscience*. 2010;22(7):1362-72.
245. **de Kloet ER, Otte C, Kumsta R, Kok L, Hillegers MH, Hasselmann H, et al.** Stress and Depression: a Crucial Role of the Mineralocorticoid Receptor. *Journal of neuroendocrinology*. 2016;28(8).
246. **Ferguson D, Sapolsky R.** Overexpression of mineralocorticoid and transdominant glucocorticoid receptor blocks the impairing effects of glucocorticoids on memory. *Hippocampus*. 2008;18(11):1103-11.
247. **Otte C, Moritz S, Yassouridis A, Koop M, Madriszewski AM, Wiedemann K, et al.** Blockade of the mineralocorticoid receptor in healthy men: effects on experimentally induced panic symptoms, stress hormones, and cognition. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2007;32(1):232-8.
248. **Oitzl MS, Fluttert M, de Kloet ER.** The effect of corticosterone on reactivity to spatial novelty is mediated by central mineralocorticosteroid receptors. *The European journal of neuroscience*. 1994;6(7):1072-9.
249. **Ter Horst JP, Carobrez AP, van der Mark MH, de Kloet ER, Oitzl MS.** Sex differences in fear memory and extinction of mice with forebrain-specific disruption of the mineralocorticoid receptor. *The European journal of neuroscience*. 2012;36(8):3096-102.
250. **de Kloet ER, Joels M, Holsboer F.** Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature reviews Neuroscience*. 2005;6(6):463-75.
251. **Oitzl MS, Reichardt HM, Joels M, de Kloet ER.** Point mutation in the mouse glucocorticoid receptor preventing DNA binding impairs spatial memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(22):12790-5.
252. **Joels M, Pu Z, Wiegert O, Oitzl MS, Krugers HJ.** Learning under stress: how does it work? *Trends in cognitive sciences*. 2006;10(4):152-8.
253. **van Honk J, Schutter DJ, Hermans EJ, Putman P.** Low cortisol levels and the balance between punishment sensitivity and reward dependency. *Neuroreport*. 2003;14(15):1993-6.
254. **Putman P, Antypa N, Crysovergi P, van der Does WA.** Exogenous cortisol acutely influences motivated decision making in healthy young men. *Psychopharmacology*. 2010;208(2):257-63.
255. **Mikics É, Barsy B, Barsvári B, Haller J.** Behavioral specificity of non-genomic glucocorticoid effects in rats: Effects on risk assessment in the elevated plus-maze and the open-field. *Hormones and behavior*. 2005;48(2):152-62.
256. **Bonini JS, Bevilaqua LR, Zinn CG, Kerr DS, Medina JH, Izquierdo I, et al.** Angiotensin II disrupts inhibitory avoidance memory retrieval. *Hormones and behavior*. 2006;50(2):308-13.

257. **Hajjar I, Hart M, Mack W, Lipsitz LA.** Aldosterone, cognitive function, and cerebral hemodynamics in hypertension and antihypertensive therapy. *American journal of hypertension.* 2015;28(3):319-25.
258. **Hajjar I, Rodgers K.** Do angiotensin receptor blockers prevent Alzheimer's disease? *Current opinion in cardiology.* 2013;28(4):417-25.
259. **Ye R, Hu Y, Yao A, Yang Y, Shi Y, Jiang Y, et al.** Impact of renin-angiotensin system-targeting antihypertensive drugs on treatment of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *International journal of clinical practice.* 2015;69(6):674-81.
260. **Cifuentes D, Poittevin M, Dere E, Broquieres-You D, Bonnin P, Benessiano J, et al.** Hypertension accelerates the progression of Alzheimer-like pathology in a mouse model of the disease. *Hypertension.* 2015;65(1):218-24.
261. **Zivkovic M, Kolakovic A, Stojkovic L, Dincic E, Kostic S, Alavantic D, et al.** Renin-angiotensin system gene polymorphisms as risk factors for multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences.* 2016;363:29-32.
262. **Baglioni C, Nanovska S, Regen W, Spiegelhalder K, Feige B, Nissen C, et al.** Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. *Psychological bulletin.* 2016;142(9):969-90.
263. **Castaneda AE, Tuulio-Henriksson A, Marttunen M, Suvisaari J, Lonnqvist J.** A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *Journal of affective disorders.* 2008;106(1-2):1-27.
264. **Roca M, Vives M, Lopez-Navarro E, Garcia-Campayo J, Gili M.** Cognitive impairments and depression: a critical review. *Actas espanolas de psiquiatria.* 2015;43(5):187-93.
265. **Cazzell M, Li L, Lin ZJ, Patel SJ, Liu H.** Comparison of neural correlates of risk decision making between genders: an exploratory fNIRS study of the Balloon Analogue Risk Task (BART). *NeuroImage.* 2012;62(3):1896-911.
266. **Lighthall NR, Mather M, Gorlick MA.** Acute stress increases sex differences in risk seeking in the balloon analogue risk task. *PloS one.* 2009;4(7):e6002.
267. **Yagi S, Akaike M, Ise T, Ueda Y, Iwase T, Sata M.** Renin-angiotensin-aldosterone system has a pivotal role in cognitive impairment. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension.* 2013;36(9):753-8.
268. **Benca RM.** Sleep in psychiatric disorders. *Neurologic clinics.* 1996;14(4):739-64.

## **2. ERGEBNISSE**

### **2.1. Publikation: Sleep-EEG in patients with primary aldosteronism in comparison to healthy controls and patients with depression**

Engler L, Heinrich DA, Adolf C, Riester A, Franke A, Pawlowski M, et al. Sleep-EEG in patients with primary aldosteronism in comparison to healthy controls and patients with depression. Journal of psychiatric research. 2019 May;112:52-60.  
DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.02.020.

**2.2. Publikation: Effects of chronically high levels of aldosterone on different cognitive dimensions: an investigation in patients with primary aldosteronism**

Engler L, Adolf C, Heinrich D, Brem AK, Riester A, Franke A, et al. Effects of chronically high levels of aldosterone on different cognitive dimensions: an investigation in patients with primary aldosteronism. *Endocrine connections*. 2019 Apr;8(4):407-15.  
DOI: 10.1530/EC-19-0043.

### 3. Verzeichnis der Abkürzungen

<b>ACE</b>	Angiotensin-konvertierendes Enzym (de) / Angiotensin Converting Enzyme (en)
<b>ACTH</b>	Adrenocorticotropes Hormon (de) / Adrenocorticotrophic hormone (en)
<b>ADH</b>	Antidiuretisches Hormon (de) / Antidiuretic hormone (en)
<b>ARQ</b>	Aldosteron-Renin-Quotient (de) / Aldosteron/renin ratio (en)
<b>BDI</b>	Beck-Depressions-Inventar (de) / Beck Depression Inventory (en)
<b>CRH</b>	Corticotropin-releasing Hormon (de) / Corticotropin-releasing hormone (en)
<b>Conn-Syndrom</b>	syn. primärer Hyperaldosteronismus
<b>CPAP</b>	Continuous positive airway pressure (en)
<b>DSM-IV</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (en)
<b>EEG</b>	Elektroenzephalografie (de) / Electroencephalography (en)
<b>ESS</b>	Epworth Sleepiness Scale (en)
<b>EPHESUS</b>	Eplerenone Neurohormonal Efficacy and Survival Study (en)
<b>GABA</b>	gamma-Aminobuttersäure (de) / gamma-Aminobutyric acid (en)
<b>GAD-7</b>	Generalized Anxiety Disorder 7 (en)
<b>GHRH</b>	Wachstumhormon-Releasing-Hormon (de) / Growth hormone releasing hormone (en)
<b>GR</b>	Glukokortikoidrezeptor (de) / Glucocorticoid receptor (en)
<b>HPA-Achse</b>	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (de) / Hypothalamic–pituitary–adrenal axis (en)
<b>HAM-A</b>	Hamilton-Angst-Skala (de) / Hamilton Anxiety Rating Scale (en)
<b>ICD-10</b>	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (en)
<b>MR</b>	Mineralokortikoidrezeptor (de) / Mineralocorticoid receptor (en)
<b>mRNA</b>	Boten-RNA (de) / messenger RNA (en)
<b>NREM</b>	Non-rapid eye movement (sleep) (en)
<b>OSAS</b>	Obstruktives Schlafapnoesyndrom (de) / Sleep apnea syndrome (en)
<b>PHA/PA</b>	Primärer Hyperaldosteronismus (de) / Primary aldosteronism (en)
<b>PHQ-9</b>	Patient Health Questionnaire-9 (en)
<b>PRA</b>	Plasma-Renin-Aktivität (de) / Plasma Renin Activity (en)
<b>PSQI</b>	Pittsburgh Schlafqualitätsindex (de) / Pittsburgh Sleep Quality Index (en)
<b>RAAS</b>	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (de) / Renin-angiotensin-aldosterone system (en)
<b>RALES</b>	Randomized Aldactone Evaluation Study (en)
<b>REM</b>	Rapid eye movement (sleep) (en)
<b>SF-12</b>	Short-Form-Health Survey (en)
<b>SWS</b>	Slow Wave Sleep (en)
<b>SWA</b>	Slow Wave Activity (en)
<b>11<math>\beta</math>-HSD<sub>2</sub></b>	11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (de)

#### **4. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. Heike Künzel für die Überlassung der Arbeit und Ihre stetige und einzigartige Unterstützung und Hilfsbereitschaft, ohne welche ein Gelingen der Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Ebenso gilt mein Dank Herrn Professor Dr. Axel Steiger, der mich bei der Studie, die in Kooperation mit dem Max-Planck-Institut durchgeführt wurde, unermüdlich unterstützt hat.

Danken möchte ich zudem allen Co-AutorInnen der Studien, deren Anregungen und Hilfsbereitschaft mich motiviert und mir geholfen haben, sowie den MitarbeiterInnen der Conn-Ambulanz der LMU München, deren Unterstützung insbesondere in der Anfangszeit bedeutend war.

Zuletzt gilt mein Dank meinen Eltern und meiner Schwester, welche mir mit Rat zur Seite standen sowie meinen Freunden und meiner Freundin, deren Unterstützung mir jeden Tag aufs Neue sehr viel bedeutet.