

Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

Quantifizierung der Natriumaufnahme und
Geschmackswahrnehmung von Kochsalz bei Patienten mit
primärem
Hyperaldosteronismus



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

vorgelegt von

Veronika Görge
aus Ravensburg

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Reincke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Ingrid Boekhoff
PD Dr. Maximilian Bielohuby
Prof. Dr. med. Olaf M. Adam
Prof. Dr. med. Andreas Straube

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Christian Adolf

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 04.05.2022

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
1. Einleitung	11
1.1 Arterielle Hypertonie	11
1.1.1 Genese der Hypertonie	11
1.1.2 Der Einfluss des oralen Salzkonsums auf die Hypertonie	12
1.2 Der primäre Hyperaldosteronismus	14
1.2.1 Physiologie und Pathophysiologie des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems	15
1.2.2 Klinik des primären Hyperaldosteronismus	17
1.2.3 Genetische Formen des primären Hyperaldosteronismus	18
1.2.4 Sekundärer Hyperaldosteronismus	19
1.3 Screening und biochemische Sicherung des primären Hyperaldosteronismus	19
1.4 Diagnostik zur Subdifferenzierung des primären Hyperaldosteronismus	21
1.5 Therapie des primären Hyperaldosteronismus	22
1.6 Der primäre Hyperaldosteronismus und Salzkonsum	24
1.6.1 Auswirkungen von Aldosteron auf den Salzhaushalt und dessen Folgen	24
1.6.2 Effekte von Aldosteron auf den zentral gesteuerten Salzappetit	25
1.6.2 Wirkung von Aldosteron auf die peripheren gustatorischen Prozesse	26
2. Zielsetzung	28
3. Methoden und Material	30
3.1 Patienten- und Probandenauswahl	30
3.2. Ablauf	30
3.3. Untersuchungen	31
3.3.1. Fragebögen zu anthropometrischen Daten sowie zum Salzkonsum	31
3.3.2 Kochsalzgeschmackstest	31
3.3.3 Laboruntersuchungen	32
3.3.3.1 Blutproben	32
3.3.3.2 Urinproben	33
3.3.4 Blutdruckmessung	33
3.4 Statistische Analyse	34
4. Ergebnisse	36
4.1 Epidemiologie	36
4.1.1 Allgemeine epidemiologische Daten	36
4.1.2 Soziodemographische Daten der Kohorte	37
4.1.3. Anthropometrische Daten	37
4.2 Aldosteron, Hypokaliämie und Blutdruck	38
4.2.1 Aldosteron und Renin	38
4.2.2 Blutdruckwerte der verschiedenen Gruppen und ihre Beeinflussung durch die antihypertensive Medikation	39
4.2.3 Aldosteron, Renin und Blutdruck im Hinblick auf die verschiedenen Therapieansätze	40
4.2.4 Kalium	41
4.3 Salzkonsum und Geschmacksschwelle	42
4.3.1 Reiz- und Geschmacksschwelle im allgemeinen Vergleich	42
4.3.2 Geschmacksschwelle bezogen auf PA	44
4.3.3 Der tägliche orale Salzkonsum	45

4.3.4 Der Salzkonsum vor und nach Therapie bei PA	46
4.3.5 Kalorien- und Elektrolytzufuhr	47
5. Diskussion	49
5.1. Diskussion der erhobenen Daten und statistischen Auswertung.....	49
5.1.1 Epidemiologie und Patientenkollektiv.....	49
5.1.2 Diskussion der Hauptergebnisse.....	50
5.1.2.1 Der Salzkonsum im Allgemeinen.....	51
5.1.2.2 Geschmackssinn für Salz und Salzkonsum bei PA.....	53
5.1.2.3 Veränderungen des Salzverhaltens nach Therapiebeginn bei PA.....	54
5.1.2.4. Differenzierung der Folgeerscheinungen zwischen APA und BAH.....	56
5.2 Diskussion und kritische Anmerkungen zu den Methoden und der Datenerhebung	57
5.2.1 Studienkohorte und Einschlusskriterien	57
5.2.2 Einschränkungen in der Datenerhebung.....	57
5.3 Ausblick	58
6. Zusammenfassung	59
7. Literaturverzeichnis.....	61
8. Anhang.....	72
8.1. Fragebogen zum 24-Stunden Ernährungsprotokoll.....	72
8.2. Laboranalysen	76
8.2.1 Blutanalysen	76
8.2.2 Urinanalysen.....	77
9. Danksagung	79
10. Lebenslauf.....	80
11. Eidesstattliche Versicherung.....	82

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADX	Adrenalektomie
AP	Aktionspotential
APA	Aldosteron-produzierendes Adenom
ARQ	Aldosteron-Renin-Quotient
BAH	Bilaterale Hyperplasie
BMI	Body Mass Index
ca.	circa
CACNA1H	Calcium Voltage-Gated Channel, Subunit Alpha 1H
CYP11B1/2	steroidales 11- β -Hydroxylasegen, Cytochrom P450, familiy 11, subfamily B, member 1/2
CT	Computertomographie
DBP	Diastolischer Blutdruck
DDD	Anzahl tägliche Antihypertensiva
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ENaC	Epithelial natrium channel
EH	essentielle Hypertonie
FH	Familiärer Hyperaldosteronismus
KCNJ5	Potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 5
MR	Mineralokortikoidrezeptor
MRA	Mineralokortikoidrezeptorantagonist
MRT	Magnetresonanztomographie
Na ⁺	Natriumkonzentration
NaCl	Natriumchlorid
NTS	Nucleus tractus solitarii
NT	Normotensive Kontrollgruppe
NNVK	Nebennierenvenenkatheter
Na ⁺ /K ⁺ -ATPase	Natrium-Kalium-Adenosintriphosphatase
PA	primärer Hyperaldosteronismus
PAC	Plasmaaldosteronkonzentration
PCR	Polymerasekettenreaktion

RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RNA	Ribonukleinsäure
ROMK	Renal Outer Medullary Potassium Channel
SBP	Systolischer Blutdruck
SGK1	Serum-und-Glukokortikoid-induzierte-Kinase-1
Tab.	Tabelle
WHO	Weltgesundheitsorganisation
11 β HDS2	11- β -Hydroxysteroiddehydrogenase 2

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1: Pathophysiologischer Einfluss Kochsalzkonsum auf den Blutdruck....	13
Abb. 1.2: Physiologie des RAAS	17
Abb. 1.3: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf primären Hyperaldosteronismus	23
Abb. 1.4: Schema zur Stimulation des Salzappetites im Gehirn	26
Abb. 4.1: Geschmacksschwelle für NaCl bei Patienten mit EH, PA und der normotensiven Kontrollgruppe	43
Abb. 4.2: Geschmacksschwelle bei PA vor und nach Therapiebeginn	45
Abb. 4.3: Geschätzter oraler Salzkonsum nach dem 24-Stunden Ernährungsprotokoll, errechneter oraler Salzkonsum über die Natriumausscheidung im Urin und tägliche Kalorienzufuhr	48

Tabellenverzeichnis

Tab. 1.1: Definition und Klassifikation der Hypertonie	11
Tab. 1.2: Risiko zur Entwicklung Hypertonie in Abhängigkeit Anzahl Risikofaktoren.....	12
Tab. 1.3: Häufigkeit des Auftretens verschiedener Subtypen des primären Hyperaldosteronismus und die Häufigkeit der Hypokaliämie	14
Tab. 1.4: Diagnostische Kriterien zum Screening auf den primären Hyperaldosteronismus	19
Tab. 1.5: Medikamente, die den ARQ beeinflussen.....	20
Tab. 3.1: Definition Hypertonie bei 24-Stunden Langzeitblutdruckmessung	34
Tab. 4.1: Alters- und Geschlechterverteilung in der Kohorte	36
Tab. 4.2: Alters- und Geschlechterverteilung bei PA.....	37
Tab. 4.3: Allgemeine soziodemographische Daten.....	37
Tab. 4.4: Allgemeine anthropometrische Daten und laborchemische Blutwerte .	38
Tab. 4.5: Aldosteron- und Reninkonzentrationen im Vergleich zwischen den drei Gruppen	39
Tab. 4.6: Systolische und diastolische Blutdruckwerte sowie Höhe der DDD	40
Tab. 4.7: Veränderungen der SBD und DBD, laborchemischen Aldosteronwerte und DDD bei den Subtypen des PA vor und nach Therapiebeginn	41
Tab. 4.8: Kaliumwerte bei PA, EH und NT	41
Tab. 4.9: Vergleich der Kaliumwerte vor und nach Beginn der Therapie mit ADX oder MRA bei Patienten mit PA.....	42
Tab. 4.10: Vergleich der Reiz- und Geschmacksschwelle vor und 6 Monate nach Therapiebeginn mit MRA oder ADX bei Patienten mit PA.....	44
Tab. 4.11: Vergleich des Salzkonsum, der Natriumausscheidung im Urin sowie der Proteinurie.....	46
Tab. 4.12: Vergleich der Natriumausscheidung und des Salzkonsums bei PA vor und 6 Monate nach Therapiebeginn	47

1. Einleitung

1.1 Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie gehört zu den weltweit häufigsten Erkrankungen, die bis zu 25 % aller Erwachsenen betrifft [1], [2] und deren Prävalenz weiter steigt [3]. Im Folgenden wird die arterielle Hypertonie als Hypertonie bezeichnet. In Europa leidet ca. 30-45% der unter 50-jährigen Bevölkerung an einer Hypertonie [4]. Mit steigendem Lebensalter nimmt die Prävalenz dieser Erkrankung zu [1], [5]. In Tabelle (Tab.) 1.1 sind die Definitionen gemäß der Klassifikation der Hypertonie dargestellt.

Tab. 1.1: Definition und Klassifikation der Hypertonie, abgeändert aus [6] [7]

Kategorie	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Optimaler Blutdruck	<120 mmHg	<80 mmHg
Normaler Blutdruck	120-129 mmHg	80-84 mmHg
Hochnormaler Blutdruck	130-139 mmHg	85-89 mmHg
Hypertonie Grad 1	140-159 mmHg	90-99 mmHg
Hypertonie Grad 2	160-179 mmHg	100-109 mmHg
Hypertonie Grad 3	≥ 180 mmHg	≥ 110 mmHg
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140 mmHg	< 90 mmHg

1.1.1 Genese der Hypertonie

Das Krankheitsbild lässt sich unterteilen in die primäre oder auch essentielle Hypertonie und die sekundäre Hypertonie [1], [8]. In ca. 80-90 % der Fälle liegt eine primäre Hypertonie vor [6], [8], [9]. Die Entwicklung einer primären Hypertonie begünstigen verschiedene Risikofaktoren [8]. Dazu gehören beeinflussbare Risikofaktoren wie Adipositas, hoher Alkohol- und Salzkonsum, Stress, niedriger Kalium- und Calciumkonsum, Rauchen oder fehlende körperliche Aktivität [8], [10], [11], [12], [13]. Zu den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren zählen Alter sowie männliches Geschlecht, Diabetes mellitus,

Hyperlipidämie, chronisches Nierenversagen und genetische Faktoren [8], [10], [11], [12], [13], [14]. Tab. 1.2 zeigt die Höhe des Risikos zur Entwicklung einer Hypertonie in Abhängigkeit von der Anzahl der genannten Risikofaktoren.

Tab. 1.2: Risiko zur Entwicklung Hypertonie in Abhängigkeit Anzahl Risikofaktoren, abgeändert aus [6]

Risikofaktoren	Blutdruckeinteilung				Risiko
	Hochnormal	Grad I	Grad II	Grad III	
keine	Niedrig	Niedrig	Mittel	Hoch	
1-2	Niedrig	Niedrig	Mittel-Hoch	Hoch	
≥3	Niedrig-mittel	Mittel-Hoch	Hoch	Hoch	
CKD 3°, DM ohne Organschäden	Mittel-Hoch	Hoch	Hoch	Hoch-Sehr Hoch	
Kardiovaskuläre Erkrankungen, CKD ≥4°, DM mit Organschäden	Sehr Hoch	Sehr Hoch	Sehr Hoch		

CKD= Chronische Niereninsuffizienz, DM = Diabetes Mellitus

In mindestens 15 % der Fälle liegt eine sekundäre Hypertonie, bei der die Ursache der Hypertonie zu therapieren ist, vor [6]. Neben dem primären Hyperaldosteronismus kommen weitere Ursachen dafür in Frage, unter anderem eine Nierenarterienstenose oder ein Schlafapnoe-Syndrom [8], [15], [16].

Die häufigsten Folge der Hypertonie sind kardiovaskuläre Erkrankungen gefolgt von cerebrovaskuläre Komplikationen [4] und Beeinträchtigungen der kognitiven Leistung [3].

1.1.2 Der Einfluss des oralen Salzkonsums auf die Hypertonie

Die Kochsalzzufuhr spielt eine große Rolle in der Entwicklung der Hypertonie [5], [17], [18], [19]. Kochsalz ist auch definiert als Natriumchlorid (NaCl) und Salz, was im Folgenden gleichzusetzen ist.

Bei Ratten, die mit einer chronisch erhöhten Kochsalzzufuhr ernährt werden, entsteht eine Hypertonie. Schwere und Inzidenz sind dabei von der Höhe der täglich konsumierten Menge abhängig [17].

Für Menschen, die eine sehr kochsalzreiche Ernährung haben, steigt die Wahrscheinlichkeit an einer Hypertonie zu erkranken [17]. In Abbildung (Abb.)

1.1 ist der pathophysiologische Einfluss des oralen Kochsalzkonsums auf den Blutdruck dargestellt.

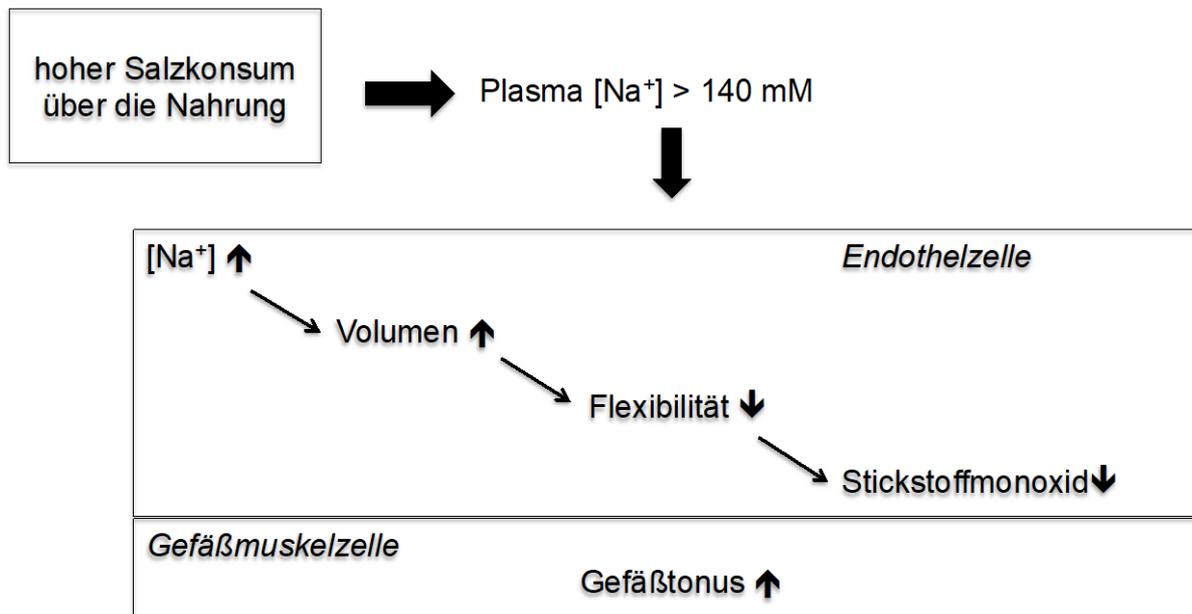


Abb. 1.1: Pathophysiologischer Einfluss Kochsalzkonsum auf den Blutdruck

Zusätzlich entsteht durch eine inadäquat hohe orale Salzzufuhr eine Autoimmunreaktion über die Induktion von Th17-Helferzellen im Darm [20]. Frühere Studien haben bereits gezeigt, dass proinflammatorische T-Zellen zur Entwicklung einer Hypertonie beitragen [20]. Die Induktion der Th-17 Helferzelle ist abhängig von der Darmmikrobiologie [20]. Wilck et al. konnte zeigen, dass ein hoher oraler Salzkonsum die Darmmikrobiologie verändert, besonders über die Verminderung des Bakteriums *Lactobacillus murinus* [20]. Durch die zusätzliche Substitution dieses Bakteriums konnte die Entwicklung einer Hypertonie verhindert werden [20].

Ein exzessiver Salzkonsum erhöht über verschiedene Mechanismen die Wahrscheinlichkeit für eine therapierefraktäre Hypertonie [21]. Zusätzlich stellt der orale Salzkonsum einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor dar [22]. Eine Metaanalyse verschiedener klinischer Studien verdeutlicht, dass eine Reduktion der oralen Kochsalzaufnahme von circa (ca.) 4,4 g/Tag nur eine Reduktion des systolischen Blutdrucks um ca. 4,2 mmHg und des diastolischen um ca. 2,1 mmHg bewirkt [23]. In einer klinischen Studie von Pimenta et al. wurde jedoch gezeigt, dass eine dauerhafte Salzrestriktion den Blutdruck bei

Patienten mit einer resistenten Hypertonie um ca. 20 mmHg systolisch reduzieren kann [24].

Der Effekt der Reduktion der oralen Kochsalzaufnahme auf den Blutdruck hängt folglich vom Schweregrad der Hypertonie ab. Bei Patienten mit einer resistenten Hypertonie, wie beim primären Hyperaldosteronismus, kommt es durch eine inadäquat hohe orale Kochsalzaufnahme zum Anstieg der linksventrikulären Hypertrophie und damit zu einem steigenden kardiovaskulären Risiko [25].

Da die Hypertonie als kardiovaskulärer Risikofaktor gilt, empfiehlt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen eine tägliche Salzzufuhr von weniger als 5 g [26], [27], [28].

1.2 Der primäre Hyperaldosteronismus

Der primäre Hyperaldosteronismus (PA) wurde zum ersten Mal im Jahre 1955 von dem amerikanischen Endokrinologen Jerome W. Conn beschrieben [29] und wird auch als Conn-Syndrom bezeichnet. Das Conn-Syndrom ist mit einer Prävalenz von 5-15 % aller hypertensiven Patienten eine der häufigsten Ursachen für eine sekundäre Hypertonie [9], [30], [31], [32]. Pathophysiologisch liegt eine teilautonome Aldosteronsekretion vor [29]. Die häufigsten Ursachen dafür sind eine bilaterale Hyperplasie (BAH) sowie ein Aldosteronproduzierendes Adenom (APA) der Nebenniere, auch Conn-Adenom genannt [30], [33]. Conn-Adenome treten am häufigsten im Alter zwischen 40 und 50 Jahren auf und betreffen mehr Frauen als Männer [34], [35]. In ca. 1 % der Fälle liegt ein familiärer Hyperaldosteronismus (FH) vor, der sich wiederum in vier verschiedene Subtypen gliedern lässt [30], [36]. Seltene Ursache können auch ein Aldosteronproduzierendes Karzinom oder eine unilaterale Hyperplasie der Nebenniere [33], [37].

Tab. 1.3: Häufigkeit des Auftretens verschiedener Subtypen des primären Hyperaldosteronismus und die Häufigkeit der Hypokaliämie [30], [38]

Subtyp	Relative Häufigkeit in %	Hypokaliämie in %
Bilaterale Hyperplasie	65	17
Aldosteron-produzierendes Adenom	30	50

1.2.1 Physiologie und Pathophysiologie des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) gehört zu den wichtigsten physiologischen Regulatoren der Homöostase der Elektrolyte sowie des Blutdrucks [39], [40]. Es kommt zur Aktivierung des RAAS bei sinkender Plasmanatriumkonzentration, reduziertem extrazellulärem Volumen, abfallendem arteriellen Blutdruck oder einem Anstieg der sympathischen Aktivität [39], [40]. Aus der Niere wird vermehrt die Protease Renin ausgeschüttet, welche letztlich die gesteigerte Bildung der Effektorhormone Angiotensin II und Aldosteron bewirkt [39], [40]. Als Folge kommt es zu einer Vasokonstriktion der Gefäße und damit zu einer Erhöhung des total peripheren Widerstandes [39], [40]. In Abb. 1.2 ist der Regelkreislauf des RAAS schematisch dargestellt.

Der PA entsteht durch eine inadäquat gesteigerte Produktion des Mineralokortikoids Aldosteron, die unabhängig von der physiologischen Stimulation durch das RAAS erfolgt [34]. Dieses Hormon wird in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde gebildet [33], [41] und ist wie oben beschrieben Teil des RAAS [39], [41]. Neben der Stimulation durch Renin und Angiotensin II, wird die Sekretion von Aldosteron ebenfalls durch eine hohe Kaliumkonzentration im Blut [33] sowie bei pulsatiler Freisetzung auch durch das Adrenocortikotrope Hormon (ACTH) angeregt [42]. Aldosteron bindet an den Mineralokortikoidrezeptor, der sich in der Niere vor allem im Sammelrohr aber auch im distalen Nephron befindet [43]. Durch die Bindung werden vermehrt epitheliale Natriumkanäle (ENaC) im Sammelrohr exprimiert [43], [44]. Über den ENaC, der selektiv für Natriumionen ist, kommt es zur Rückresorption von Natriumionen aus dem Primärharn entlang eines elektrochemischen Gradienten [33], [43], [45], [46]. Die resorbierten Natriumionen gelangen über die Natrium/Kalium-ATPase (Na^+/K^+ -ATPase), einer Pumpe, die energieabhängig

Natriumionen im Austausch mit Kaliumionen aus der Zelle transportiert, zurück in die Blutbahn [33]. Die Kaliumionen werden aufgrund des lumennegativen Potentials, das der ENaC erzeugt, durch einen Kalium sensitiven Kanal (ROMK) in den Primärharn abgegeben [33]. Aldosteron bewirkt auch die vermehrte Aktivität der ROMK [33].

Für eine konstante Plasmanatriumkonzentration erfolgt kompensatorisch die Ausschüttung des Antidiuretischen Hormons (ADH) sowie die Stimulation des Durstgefühls [47], was laut Willenberg das seltene Auftreten einer Hypernatriämie bei Patienten mit PA erklärt [47], [48]. Durch die gesteigerte Ausschüttung von ADH wird vermehrt Wasser über die Niere rückresorbiert, wodurch es zum Anstieg des intravasalen Volumens kommt [47], [49]. Daraus resultiert eine hypervolämische Hypertonie [47], [49].

Zur Regulation des Zellvolumens und des Säure-Basen-Haushaltes kommt es aufgrund der steigenden Rückresorption von Natrium über einen Natrium-Wasserstoff-Antiporter, der sich im distalen Sammelrohr der Niere, dem distalen Kolon und in Schweißdrüsen befindet, zu einer vermehrten Ausscheidung von Wasserstoffionen [33], [50]. Als Folge steigt die Bicarbonatkonzentration im Plasma und es kann zu einer metabolischen Alkalose kommen [33], [50]. Um dies zu verhindern werden die Wasserstoffionen im Austausch mit Kaliumionen aus der Zelle transportiert, was wiederum zu einer Hypokaliämie führt [50].

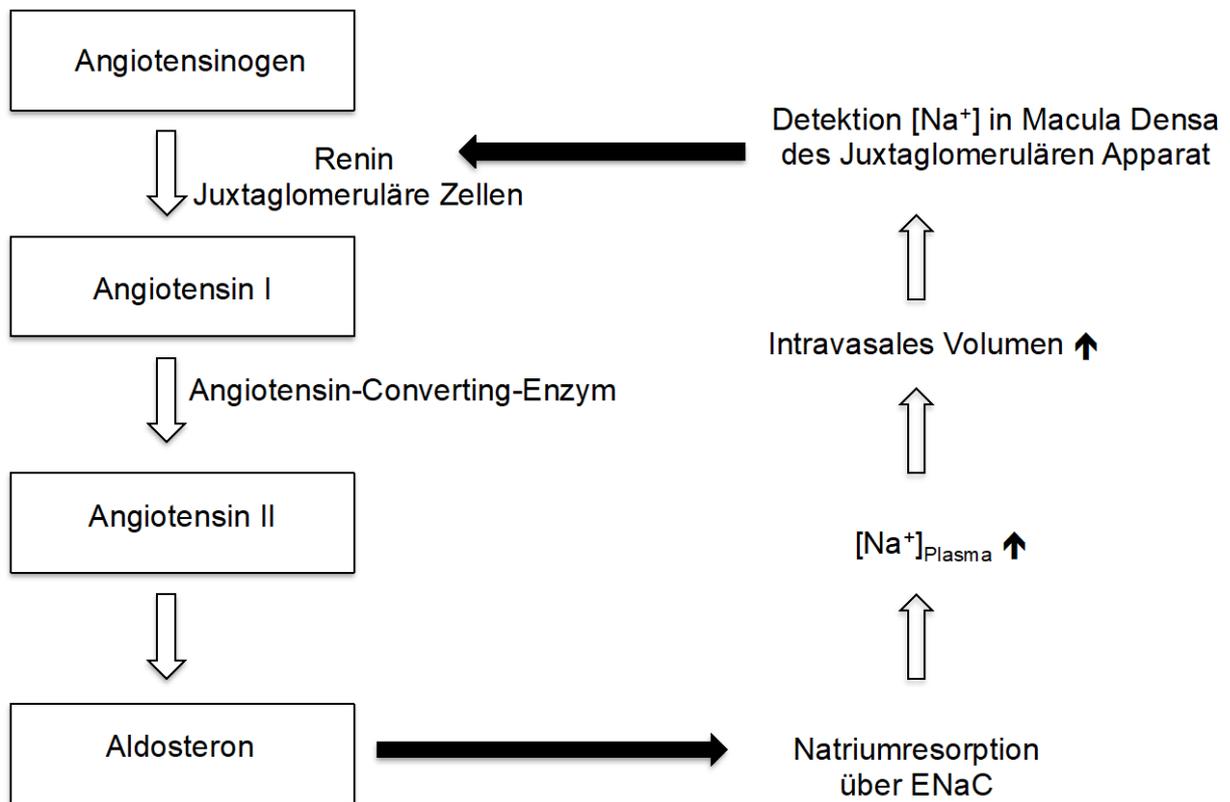


Abb. 1.2: Physiologie des RAAS

1.2.2 Klinik des primären Hyperaldosteronismus

Die klassischen Trias des PA sind die arterielle Hypertonie, eine Hypokaliämie und die metabolische Alkalose [51]. Diese entstehen aus den oben beschriebenen Mechanismen. Häufig verläuft die Erkrankung jedoch asymptomatisch. Kommt es zum Auftreten einer schweren Hypokaliämie, kann dies zu weiteren Symptomen, wie zum Beispiel Muskelschwäche, Polyurie und Polydypsie führen [1], [29], [52], [53].

Eine dauerhaft erhöhte Aldosteronkonzentration mit einer inadäquat hohen oralen Kochsalzaufnahme, führt, unabhängig von der Höhe des Blutdruckes, zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko sowie renalen und metabolischen Komplikationen [54], [55], [56]. Es kommt zum gehäuftem Auftreten von linksventrikulärer Hypertrophie und kardialer Fibrose sowie Mikroalbuminurie und strukturellen Veränderungen in Widerstandsgefäßen mit Verdickung der Tunica Media der Gefäßwand [57], [58].

Mineralokortikoidrezeptoren haben eine genauso hohe Affinität für Glukokortikoide wie für Aldosteron [56], [59]. Sie sind zusätzlich geringfügig mit der 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase (11 β -HSD2) gekoppelt, welche

hauptsächlich im distalen Nephron und im Kolon exprimiert ist [56], [58], [60]. Die 11 β -HSD2 katalysiert die Umwandlung von Cortisol in die inaktive Form Cortison, wodurch die mineralokortikoide Wirkung verloren geht [61], [62]. Cortisol bewirkt so jedoch bereits in physiologischen Konzentrationen proapoptische Veränderungen vermittelt über die kardialen Mineralokortikoidrezeptoren (MR) am Herzen [63]. Möglicherweise verstärkt Aldosteron die kardiale Fibrose vermittelt über oxidativen Stress, autokrine und parakrine Effekte sowie einen Anstieg der Kollagensynthese der kardialen Fibroblasten [58]. Die vermehrte Kaliumausscheidung verstärkt ebenso die kardiale und vaskuläre Fibrose [56]. Neben der gesteigerten Aldosteronproduktion kommt es beim Krankheitsbild des PA auch zu einer erhöhten Cortisolausschüttung aus der Nebennierenrinde [64]. Dies erklärt das gehäufte Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2 sowie Insulinresistenz und Osteoporose bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus [64]. Erhöhte Cortisolspiegel gehen mit einem gehäuften Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen einher [65]. Dadurch steigen Morbidität und Mortalität bei diesen Patienten [65].

1.2.3 Genetische Formen des primären Hyperaldosteronismus

Bislang sind vier verschiedene Formen des FH bekannt. Beim FH Typ I handelt es sich um eine autosomal dominante Mutation des zusätzlich vorhandenen Hybridgens CYP11B1/2, welches durch einen Mismatch während der Meiose und einem Crossingover entsteht [66], [67], [68], [69]. Die Promoterregion für die 11 β -Hydroxylase und die Codierungsregion für die Aldosteronsynthese sind auf diesem Gen enthalten [69]. Aldosteron wird folglich durch ACTH reguliert [70]. Die Therapie erfolgt mit Glukokortikoiden, welche die Ausschüttung von ACTH sowie die des Hybridgens supprimieren [35], [69], [70], [71]. Die Ursachen für den FH Typ II findet sich möglicherweise auf dem Chromosom 7p22 [70]. Klinisch ist er nicht zu unterscheiden vom sporadischen Hyperaldosteronismus [72], [73]. Charakteristisch ist für diesen Subtyp nur das gehäufte Auftreten innerhalb einer Familie [70], [72]. Die genetische Grundlage für den FH Typ III bilden Mutationen im KCNJ5 Gen, welches für die Codierung von Kaliumkanälen verantwortlich ist [74], [72]. Durch die Mutation kommt es zu einem Natrium und Calcium Einstrom in die adrenocortikalen Zellen, wodurch die Aldosteronproduktion stimuliert wird [75]. Beim FH Typ IV liegt eine gain of function Mutation des CACNA1H vor [76].

Der CACNA1H codiert einen T-Typ Calciumkanal, welcher der zweithäufigste in der Nebennierenrinde ist [76], [77]. Durch die aktivierende Mutation öffnet sich der Calciumkanal schneller und es kommt zu einem steigenden Calciumeinstrom, was eine vermehrte Aldosteronproduktion zur Folge hat [76].

1.2.4 Sekundärer Hyperaldosteronismus

Neben dem primären Hyperaldosteronismus gibt es auch den sekundären Hyperaldosteronismus. Die Stimulation der Aldosteronproduktion erfolgt durch eine vermehrte Aktivierung des RAAS [78], [79]. Die Aktivierung kann durch Volumenmangel, eine Nierenarterienstenose, ischämische Nierenerkrankungen, maligne Hypertonie, chronischen Natriumverlust, Herzinsuffizienz, Verkalkungen der Aorta oder Blutverlust entstehen [78], [79], [80]. Das Auftreten einer Hypertonie ist eher selten [80]. Durch die gesteigerte Aktivität des RAAS kommt es neben der erhöhten Renin- und Aldosteronkonzentrationen, sowie einer Hypokaliämie zu einer Hyperplasie der Zellen des Juxtaglomerulären Apparates, die verantwortlich für die Renin Ausschüttung sind [80], [81].

1.3 Screening und biochemische Sicherung des primären Hyperaldosteronismus

Nach den 2016 veröffentlichten Leitlinien der Endocrine Society sollten die in Tab. 1.4 aufgelisteten Patienten auf einen primären Hyperaldosteronismus untersucht werden [30].

Tab. 1.4: Diagnostische Kriterien zum Screening auf den primären Hyperaldosteronismus [30]

Diagnostische Kriterien zum Screening auf den primären Hyperaldosteronismus

Patienten mit anhaltender Hypertonie über 150/100 mmHg bei mindestens drei Messungen an verschiedenen Tagen
Patienten mit unkontrollierter Hypertonie (>140/90 mmHg), trotz mindestens drei Antihypertensiva, von denen eines ein Diuretikum ist
Patienten mit kontrollierter Hypertonie (<140/90 mmHg) unter der Therapie von vier Antihypertensiva, von denen eines ein Diuretikum ist
Patienten mit Hypertonie und spontan oder durch Diuretika herbeigeführter Hypokaliämie
Patienten mit Hypertonie und Nebenniereninzidentalom
Patienten mit Hypertonie und Schlafapnoesyndrom
Patienten, bei denen in der Familie ein primärer Hyperaldosteronismus bekannt ist oder frühes Auftreten von kardiovaskulären oder cerebrovaskulären Ereignissen

Für das Screening erfolgt als Methode der Wahl die Bestimmung des Aldosteron-Reninquotienten (ARQ) [30], [82]. Um Interaktionen auszuschließen, sollten die Patienten Medikamente, die in Tab. 1.5 dargestellt sind, vorher absetzen, da diese den ARQ beeinflussen können [82]. Im Falle erhöhter Blutdruckwerte erfolgt die Umstellung auf Verapamil und Doxazosin, die den ARQ nur geringfügig beeinflussen [30], [36].

Tab. 1.5: Medikamente, die den ARQ beeinflussen, abgeändert aus [82], [30]. Mithilfe der Pfeile werden die Veränderungen auf die jeweilige Konzentration dargestellt.

Medikamente	Effekt auf die Aldosteronkonzentration	Effekt auf die Reninkonzentration	Mögliche Wirkung auf den ARQ
Schleifendiuretika	↔↑	↑↑	Falsch negativ
Kaliumsparende Diuretika	↑	↑↑	Falsch negativ
Betablocker	↓	↓↓	Falsch positiv
Zentrale α ₂ -Agonisten	↓	↓↓	Falsch positiv
Nichtsteroidale Antirheumatika	↓	↓↓	Falsch positiv
Calciumkanalhemmer	↔↑	↑	Falsch negativ
Reninhemmer	↓	↑	Falsch negativ
Kontrazeptiva	↔	↓	Falsch positiv
ACE-Hemmer	↓	↑↑	Falsch negativ
Angiotensin ₂ Rezeptorblocker	↓	↑↑	Falsch negativ

↑=Anstieg der Konzentration, ↓=Abfall der Konzentration, ↔ = keine Veränderung

Ein falsch positiver ARQ kann auch durch den Konsum von Lakritz, fortgeschrittenes Alter, Schwangerschaft oder Niereninsuffizienz entstehen [30]. Durch Kochsalzrestriktion kann es hingegen zu einem falsch negativen ARQ kommen [30]. Liegt ein erhöhter ARQ vor, muss zur Bestätigung der Diagnose mindestens ein zusätzlicher Test durchgeführt werden. Neben dem Kochsalzbelastungstest werden der Fludrocortison-Hemmtest, der Captopriltest oder der orale Kochsalztest nach den aktuellen Leitlinien als Bestätigungstest empfohlen [30].

1.4 Diagnostik zur Subdifferenzierung des primären Hyperaldosteronismus

Als Goldstandard zur Subdifferenzierung sollte eine Nebennierenvenenkatheteruntersuchung (NNVK), bei der die Aldosteronausschüttung beider Nebennieren bestimmt wird, durchgeführt werden [30]. Mithilfe der jeweils gebildeten Aldosteron/Cortisol-Quotienten aus den Nebennierenvenen und der peripheren Vene, kann zwischen einem uni- und

einer bilateralen Hyperplasie unterschieden werden [33], [83]. Bei Vorliegen eines APA kommt es zu einer Lateralisierung, was bedeutet, dass der Aldosteron/Cortisol-Quotient auf der betroffenen Seite mindestens viermal höher ist als auf der kontralateralen Seite [30], [33], [83]. Eine Bildgebung mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) kann ebenfalls zur Subdifferenzierung und zum Ausschluss eines Nebennierenkarzinoms eingesetzt werden [30]. Es ist hier jedoch nicht immer sicher möglich zwischen Adenom und bilateraler Hyperplasie zu differenzieren [30].

1.5 Therapie des primären Hyperaldosteronismus

Liegt ein APA der Nebennierenrinde vor, ist die Therapie der Wahl eine unilaterale Adrenalectomie (ADX) [84]. Nach Entfernung der Nebenniere kommt es bei ca. 37% der Patienten zu einer kompletten und bei 47 % zur teilweisen klinischen Heilung [85]. Jüngere Patientinnen ohne linksventrikuläre Hypertrophie sowie niedriger Anzahl an Antihypertensiva profitieren am meisten von einer Operation [85]. Infolge der Operation wird weniger Aldosteron ausgeschüttet, da das RAAS wieder in physiologischer Weise funktioniert. Der Blutdruck normalisiert sich und es kommt zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos [30], [85]. Dies ist besonders wichtig, da die Patienten mit PA ein über den Effekt der Hypertonie hinausgehendes kardiovaskuläres Risikoprofil haben [86].

Im Falle einer bilaterale Hyperplasie als Ursache, ist die Standardtherapie die Gabe eines Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA) wie zum Beispiel Spironolacton [54], [87]. Spironolacton blockiert kompetitiv den Mineralokortikoidrezeptor, was eine Reduktion des Blutdrucks um ca. 25 % als Ergebnis hat [54].

50 % der Patienten werden unter Spironolacton normotensiv und eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos ist ebenfalls zu verzeichnen [54], [55]. Neben der Reduktion des Blutdruckes kommt es zur weitgehenden Normalisierung des Serumkaliumspiegels [88].

Typische endokrinologische Nebenwirkungen sind, in Abhängigkeit von der Dosierung, schmerzhaftes Gynäkomastie, Impotenz oder Menstruationsstörungen, weshalb die Empfehlung zu einer Therapie mit niedriger Dosis geht [54]. Diese Nebenwirkungen sind bedingt durch die unspezifische Bindung von Spironolacton an den Progesteron- und Androgenrezeptor [87].

Die leitliniengerechte Diagnostik und Therapie des primären Hyperaldosteronismus sind in Abb. 1.3 schematisch veranschaulicht.

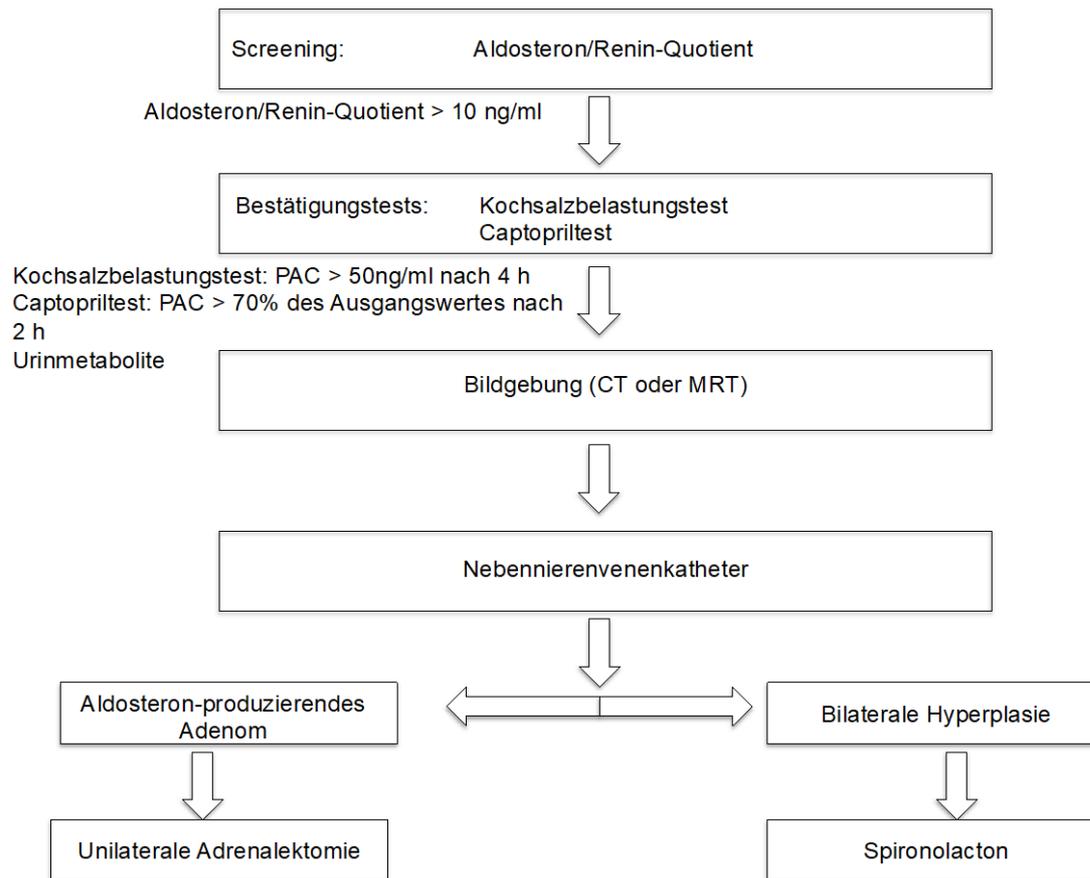


Abb. 1.3: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf primären Hyperaldosteronismus, abgeändert aus [89]

Die Grundlage der medikamentösen oder chirurgischen Therapie ist nach den Empfehlungen der Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Kardiologie und Hypertonie die Optimierung des Lebensstils [6], [27]. Dazu gehören Gewichtsreduktion, sportliche Aktivität sowie eine gesunde, ausgewogene Ernährung [6]. Wie bereits beschrieben, hat ein inadäquat erhöhter oraler Kochsalzkonsum bei Patienten mit einer resistenten Hypertonie ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Reduziert sich bei diesen Patienten die orale Salzzufuhr um 10%, kommt es zu einer signifikant größeren Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie unabhängig von Alter, Body-Mass-Index (BMI), Art der Behandlung und Blutdruck [27]. Bei Patienten mit einem primären Hyperaldosteronismus könnten die Lebensstiländerungen aufgrund des inadäquat hohen oralen

Salzkonsums, der therapierefraktären Hypertonie und dem erhöhten kardiovaskulären Risiko, daher besonders wirksam sein.

1.6 Der primäre Hyperaldosteronismus und Salzkonsum

1.6.1 Auswirkungen von Aldosteron auf den Salzhaushalt und dessen Folgen

Der Salzkonsum hat einen großen Einfluss beim Krankheitsbild des primären Hyperaldosteronismus.

Wolf und Weisinger fanden heraus, dass durch die vermehrte Freisetzung von Aldosteron der orale Salzkonsum steigt [90], [91]. Durch die Substitution von Aldosteron bei Ratten kam es zu einem Anstieg des oralen Salzkonsums [90], [91]. Bei steigenden Dosen von Aldosteron stieg der Salzkonsum linear an [90], [91]. Eine daraus resultierende Hypothese für den steigenden oralen Salzkonsum ist die Beeinflussung des Salzappetits durch Aldosteron.

Einen weiteren Zusammenhang zwischen Aldosteron und dem Salzkonsum konnten Oberleithner et al. herausfinden. Endothelzellen, die sich in einem Medium befinden, welches Aldosteron enthält, verlieren ihre Flexibilität bei steigender Natriumkonzentration [49]. Zellen, die nicht mit Aldosteron in Kontakt kommen, reagieren nicht auf eine steigende Natriumkonzentration [49]. Durch die Kombination aus erhöhter Plasmaaldosteronkonzentration (PAC) und einem inadäquat erhöhtem oralen Salzkonsum kommt es zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos mit erheblichen Folgeschäden wie zum Beispiel linksventrikuläre Hypertrophie, myokardiale Fibrose und Nierenschäden [18], [56]. Bei chronisch niedrigem Salzkonsum sind hohe Aldosteronkonzentration jedoch physiologisch und führen weder zu kardialen noch zu renalen Schäden [92]. Eine erhöhte Aldosteronkonzentration in Verbindung mit einem inadäquat hohen oralen Salzkonsum bewirkt im Herzen einen verstärkten Anstieg der Kollagenkonzentration in beiden Ventrikeln [56]. Durch eine bislang unklare Überexpression des Wachstumsfaktors TGF- β 1, kommt es zu einer steigenden Kollagenkonzentration in kardialen Fibroblasten [56], [93]. Der vermehrte Salzkonsum und die damit erhöhte Natriumserumkonzentration bewirken so direkt eine Hypertrophie der myokardialen Myoblasten und Gefäßmuskelzellen [56].

Eine weitere Folge aus erhöhtem Aldosteron und hohem Salzkonsum ist der negative Einfluss auf die Schwere eines Schlafapnoe-Syndroms [21].

1.6.2 Effekte von Aldosteron auf den zentral gesteuerten Salzappetit

Frühere Studien haben bereits gezeigt, dass der Salzappetit unter anderem im Gehirn reguliert wird und Aldosteron hierbei eine relevante Rolle spielt [94]. Die Studie von Krause et al. zeigt, dass durch eine niedrige Natriumkonzentration im Serum, über den Hypothalamus vermittelt, die Macula densa in der Niere stimuliert und so das RAAS aktiviert wird [94]. Es kommt zur Ausschüttung von Aldosteron, wodurch neben der Wirkung über ENaC auf die Natriumrückresorption in der Niere, gustatorische Prozesse aktiviert werden [18], [94]. Wichtig sind dabei zwei Mechanismen.

Über den Metaboliten Tetrahydroaldosteron, der beim Abbau von Aldosteron entsteht, kommt es über Liganden-gebundene Ionenkanäle zur neuronalen Entladung [94]. Dies bewirkt eine schnelle Salzaufnahme über die Nahrung [94].

Der zweite Mechanismus hat Einfluss auf die Langzeitregulation der Salzaufnahme. Hier erfolgt die Bindung über zytosolische Mineralokortikoidrezeptoren, die sich im Gehirn vor allem im Plexus choroideus, im Hippocampus, im Hypothalamus, der Amygdala, den zirkumventrikulären Organen, dem Hirnstamm, dem Kleinhirn sowie dem Kortex befinden [94], [95]. Die Mineralokortikoidrezeptoren agieren als Transkriptionsfaktoren und die Genexpression wird verändert [94]. Durch die Aktivierung des Mineralokortikoidrezeptors kommt es zur Expressierung der Serum-und-Glukokortikoid-induzierten-Kinase-1 (SGK1), die über bislang unbekannte Mechanismen den Salzappetit stimuliert [95].

Für Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus könnte dies aufgrund der Überexpression von Aldosteron eine dauerhafte Stimulierung des Salzappetites und folglich einen erhöhten Salzkonsum bedeuten.

Im Nucleus tractus solitarii (NTS) finden sich ENaC, die möglicherweise auch an der Stimulation des Salzappetites beteiligt sein könnten [95]. Eine steigende Expression der ENaC im Gehirn vermittelt über den Anstieg der Natriumkonzentration im Liquor einen Anstieg des Blutdruckes [95]. Allerdings ist der genaue Pathomechanismus bislang noch unbekannt.

Eine weitere wichtige zentrale Wirkung von Aldosteron spielt sich im Nucleus accumbens ab [94]. Die Aktivität der Dopamintransporter wird durch Aldosteron vermindert und die extrazelluläre Dopaminkonzentration steigt [94], [96]. Dopamin gilt als Belohnungssystem. Über die Bindung an die D2-Rezeptoren wird das Verhalten der gesteigerten oralen Kochsalzaufnahme gestärkt [95], [96]. Abb. 1.4 zeigt schematisch die zentralen Effekte von Aldosteron bei der Stimulation des Salzappetites.

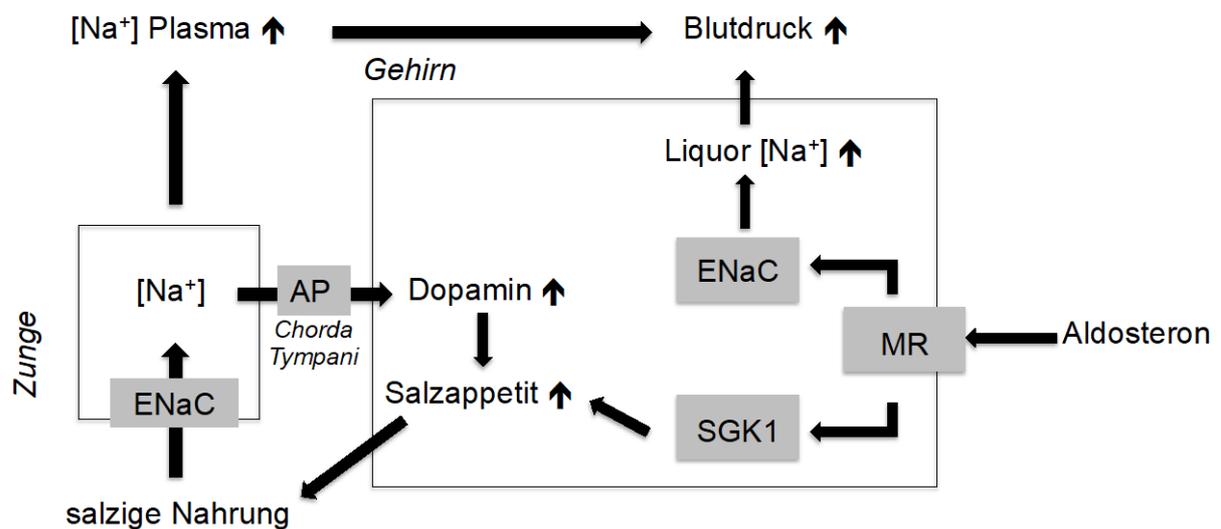


Abb. 1.4: Schema zur Stimulation des Salzappetites im Gehirn, abgeändert aus [95]

1.6.2 Wirkung von Aldosteron auf die peripheren gustatorischen Prozesse

Aldosteron beeinflusst nicht nur die zentrale Regulation des Salzappetites sondern auch den peripheren gustatorischen Prozess. Informationen über den Geschmack gelangen über drei Hirnnerven, Nervus vagus, Nervus glossopharyngeus und Nervus facialis, zu den oben genannten Arealen, wo die neuronalen Informationen weiter verarbeitet werden [94].

Richter zeigte, dass die Unversehrtheit dieser drei Nerven wichtig ist für den oralen Salzkonsum [94]. Der Hauptteil der Geschmacksweiterleitung erfolgt über die Chorda Tympani des Nervus facialis [94]. Auch in der Zunge finden sich im gustatorischen System die ENaC [95]. Strömt Natrium über den ENaC in die Zelle, kommt es zur Auslösung eines Aktionspotentials, das über die Geschmacksnerven der Chorda Tympani ins Zentrale Nervensystem

weitergeleitet wird [95]. Bei Ratten, die im vorderen Teil der Zunge mit Amilorid, einem epithelialen Natriumkanalblocker behandelt werden, wird die Antwort der Chorda tympani auf einen Natriumeinstrom gehemmt [97], [98].

Die Aktivität der ENaC in der Zunge wird, wie in der Niere, über Aldosteron reguliert [94]. Es kommt zu einer verstärkten Reaktion verschiedener Subunits der ENaC im apikalen Teil der Zunge [99]. Aldosteron bewirkt auch in der Zunge einen steigenden Einbau der ENaC, über die wiederum durch den Einstrom von Natrium eine verstärkte neuronale Aktivität in die gustatorischen Zentren im Gehirn geleitet werden [100].

2. Zielsetzung

2016 wurde in einer Studie von Sakamoto et al. untersucht, wie sich der Salzkonsum und die Geschmackswahrnehmung bei Ratten, die durch eine Aldosteron/Natriumchlorid-Behandlung eine Hypertonie entwickeln, verhalten [101]. Um den Salzkonsum der Ratten annähernd bestimmen zu können, wurde über 24 Stunden die Menge der Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme gemessen, sowie der Natriumgehalt der Nahrung und Flüssigkeit bestimmt [101]. Der Natriumkonsum dieser Ratten war im Vergleich zu gesunden Ratten zwei bis viermal so hoch [101]. Auch andere Studien haben gezeigt, dass besonders Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus einen inadäquat hohen oralen Salzkonsum haben [26], [27], [102].

Eine inadäquat hohe orale Kochsalzzufuhr ist bei Patienten mit PA kontraindiziert, da es zu einer erheblichen Steigerung des kardiovaskulären Risikos kommt. Eine inadäquat gesteigerte Aufnahme an Salz würde zu einem steigenden intravasalen Volumen führen, was wiederum einen Anstieg des Blutdruckes zur Folge haben könnte, mit erheblichen Organschäden als Konsequenz.

Sakamoto et al. untersuchte ebenfalls die Reaktion der Geschmacksnerven Chorda Tympani auf NaCl, indem die Aktionspotentiale mittels Elektrode gemessen wurden [101], [103]. Die Reaktion der Geschmacksnerven der Ratten mit einer Aldosteron/NaCl-induzierten Hypertonie war geringer als die der gesunden Ratten [101]. Um die Anzahl der ENaC in der Papilla vallatae, der Geschmackspapillen am hinteren Zungenrücken zu bestimmen, wurde den Zungen RNA entnommen und mittels reverser Transkriptions PCR in DNA umgeschrieben [101], [104]. Die Anzahl der ENaC war im Vergleich zu der bei gesunden Ratten deutlich geringer, was die verminderte Antwort der Amilorid-sensitiven Geschmacksnerven erklären kann [101].

Bei hohem Salzkonsum kommt es zu einem reduzierten Geschmackssinn für Kochsalz [22]. Hypertensive Patienten haben einen reduzierten Geschmackssinn sowie einen höheren Salzkonsum als die normotensive Bevölkerung [22].

Aufgrund dieser vorhergehenden Studien stellt sich die Frage, ob es bei Patienten, die unter einem primären Hyperaldosteronismus leiden, ebenfalls zu

einer veränderten Salzwahrnehmung kommt und sich dadurch die orale Salzaufnahme begünstigt. Eine Veränderung der Geschmackswahrnehmung wie es im Tierversuch von Sakamoto et al. [101] gezeigt wurde, könnte für Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus einen unbewusst erhöhten Salzkonsum bedeuten.

Folglich entsteht die Hypothese, dass es bei Patienten mit einem primären Hyperaldosteronismus zu einer Veränderung der Geschmackswahrnehmung kommt.

Die Definition der Reizschwelle ist die Konzentration einer NaCl-Lösung, bei der ein geschmacklicher Unterschied im Vergleich zu destilliertem Wasser zum ersten Mal festgestellt werden kann. Die Definition der Geschmacksschwelle von Salz ist die Konzentration einer NaCl-Lösung, bei der im Vergleich zu destilliertem Wasser Salz als Geschmack eindeutig identifiziert werden kann.

In dieser Studie werden die Reiz- und die Geschmacksschwelle für Salz von Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus, essentieller Hypertonie und der normotensiven Bevölkerung soweit bekannt zum ersten Mal untersucht.

Die vorliegende Arbeit geht dabei der Frage nach, ob es eine Beziehung zwischen der Geschmackssensitivität für Salz und Aldosteron gibt. Endpunkt der Studie ist 6 Monate nach Therapiebeginn der Vergleich der Effektivität der unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten bei PA im Hinblick auf den Salzkonsum und den Salzgeschmack.

Folgende Fragestellungen sollen beantwortet werden: Liegt bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus im Vergleich zu essentiellen Hypertonikern und zur gesunden Bevölkerung eine schlechtere Geschmackssensitivität für Salz vor, welche den vermehrten oralen Salzkonsum begünstigen könnte? Können diese möglichen Veränderungen durch eine spezifische Therapie mittels ADX oder MRA verbessert werden?

3. Methoden und Material

3.1 Patienten- und Probandenauswahl

Die Studienpopulation bestand aus insgesamt 166 Teilnehmern [105]. Von diesen wurden 46 ausgeschlossen, da sie den unten beschriebenen Kriterien nicht entsprachen oder das Studienprotokoll nicht beendeten [105]. 120 Teilnehmer wurden in die Studien eingeschlossen, bestehend aus den Gruppen "primärer Hyperaldosteronismus (PA)", "arterieller Hypertonie (EH)" und "normotensive Kontrollgruppe (NT)", mit jeweils 40 Teilnehmern [105]. Die Rekrutierung der Teilnehmer erfolgte über die Hypertoniesprechstunde der Conn-Ambulanz des Klinikums der Universität München. Die Teilnehmer wurden gemäß den Kriterien der Leitlinie in die Gruppe PA oder nach Ausschluss des Conn-Syndroms in die Gruppe EH eingeteilt [30]. Die Teilnehmer der Gruppe PA wurden entsprechend den oben beschriebenen diagnostischen Leitlinien mittels NNVK subdifferenziert [105].

Die Teilnehmer der normotensiven Kontrollgruppe, die durch Aushänge oder persönliche Ansprache rekrutiert wurden, waren überwiegend Studierende, Mitarbeiter des Klinikums der Universität München oder Berufstätige [105].

Als Teilnahmevoraussetzungen galt für die gesamte Studienpopulation [105]:

1. Mindestalter 18 Jahre
2. kein Diabetes mellitus
3. kein Raucher/Ex-Raucher bis zu einem Jahr
4. keine neurologischen Erkrankungen
5. keine Riech-/Geschmacksstörungen
6. keine chronischen oder akuten Erkrankungen des Atemweges
7. keine Radio-/ Chemotherapie in der Vorgeschichte

3.2. Ablauf

Die Untersuchung fand für alle Teilnehmer der Studie zwischen 7.30 Uhr und 8.00 Uhr morgens in nüchternem Zustand statt. Als erstes erfolgte bei jedem Teilnehmer der Kochsalzgeschmackstest. Im Anschluss daran wurden die Teilnehmer zu ihren Salzgewohnheiten und zu soziodemographischen Fakten befragt. Außerdem wurde ein 24-Stunden Ernährungsprotokoll des vorherigen

Tages erstellt. Nach diesem Ernährungsinterview erfolgte eine Blutabnahme. Die Patienten/Probanden hatten bereits vorher zweimal eine Sammlung des Urins über 24 Stunden durchgeführt [105]. In der Gruppe PA wurden 6 Monate nach Therapiebeginn alle Untersuchungen erneut durchgeführt. 10 Patienten der Gruppe PA erhielten als Therapie eine ADX. Bei 27 Patienten wurde eine Therapie mit Spironolacton begonnen, bei 3 Patienten mit Eplerenon. Um die Ergebnisse zu verifizieren, wurde bei 20 Freiwilligen aus der Gruppe der normotensiven Bevölkerung ebenfalls eine erneute Testung vorgenommen [105].

3.3. Untersuchungen

3.3.1. Fragebögen zu anthropometrischen Daten sowie zum Salzkonsum

In einem Fragebogen wurden die Teilnehmer zu soziodemographischen Daten, wie Alter, Geschlecht und Bildungsabschluss, sowie zu Vorerkrankungen, Medikation und Zeitpunkt der Erstdiagnose der Hypertonie befragt. Des Weiteren wurde zur Ermittlung des täglichen oralen NaCl-Konsums ein detailliertes 24-Stunden Ernährungsprotokoll erstellt. Mengenangaben wurden mithilfe von Gegenständen wie zum Beispiel Gläser, Tee- oder Esslöffel gemacht. Anhand vorheriger Abmessung des Inhaltes der Gegenstände, konnte so die eingenommene Nahrungsmenge annähernd bestimmt werden. Mithilfe der Schweizer-Nährwert Datenbank [106] konnte näherungsweise ermittelt werden, wie viel NaCl die Studienteilnehmer im Laufe eines Tages zu sich nehmen [105].

3.3.2 Kochsalzgeschmackstest

Der Kochsalzgeschmackstest orientierte sich an einer Studie von Piovesana et al. [22], in der ebenfalls mittels eines Kochsalzgeschmackstestes der Salzgeschmack zwischen Patienten mit Hypertonie sowie normotensiven Probanden untersucht wurde. Dieser Test fand morgens gegen 8 Uhr in einem abgeschirmten Raum ohne Nebengeräusche oder Gerüche statt [105]. Die Teilnehmer kamen nüchtern und es sollte mindestens eine Stunde zwischen der Geschmacksprobe und dem Zähneputzen liegen. Bei der Untersuchung erhielten die Patienten/Probanden zehn verschieden konzentrierte Kochsalzlösungen. Diese wurden unmittelbar vorher durch zehn-prozentiges Natriumchlorid und destilliertes Wasser hergestellt. Die Lösungen wurden in Plastikbechern in den

Konzentrationen 0,5 mmol/l, 1 mmol/l, 2 mmol/l, 4 mmol/l, 8 mmol/l, 16 mmol/l, 32 mmol/l, 64 mmol/l, 128 mmol/l, 256 mmol/l zur Geschmackstestung verabreicht und mit einem Zufallssymbol versehen, um später die getestete Konzentration identifizieren zu können [105]. Zur Herstellung wurde zunächst 10 ml der 10 %igen NaCl-Lösung mit 57 ml destilliertem Wasser gemischt, um eine Konzentration von 256 mmol/l zu erhalten. Diese wurde dann immer 1:2 verdünnt, bis eine Konzentration von 0,5 mmol/l erreicht war. Die Lösungen wurden jeweils zweimal hergestellt, damit eine Lösung, die geschmacklich identifiziert werden konnte, durch eine zweite Probe der gleichen Konzentration bestätigt werden konnte [105]. In einem weiteren Becher wurden nach jeder Geschmackstestung 20 ml destilliertes Wasser zum Vergleich gegeben [105]. Zu Beginn des Kochsalzgeschmacktestes erhielten die Teilnehmer eine zufällig ausgewählte Lösung, die für einige Sekunden im Mund behalten und dann in einen leeren Plastikbecher ausgespuckt werden sollte [105]. Die Teilnehmer wurden angewiesen anzugeben, ob sie einen Unterschied zwischen beiden Lösungen schmecken konnten [105]. Konnte ein Unterschied festgestellt werden, erfolgte die Gabe der nächst niedrigeren Konzentration, solange bis kein Unterschied mehr zwischen den Lösungen differenziert werden konnte [105]. Die Konzentration, bei welcher der Teilnehmer noch einen Unterschied zu dem destillierten Wasser schmecken konnte, wurde, sofern sie durch eine zweite Probe mit dem gleichen Ergebnis bestätigt wurde, als Reizschwelle festgehalten [105]. Dem Teilnehmer wurden daraufhin höhere Konzentrationen der Kochsalzlösungen zum Probieren gegeben, bis er eindeutig "Salz" als Geschmack identifizieren konnte [105]. Wurde auch hier die gleiche Konzentration zweimal als salzig empfunden, wurde diese als Geschmacksschwelle festgelegt [105].

3.3.3 Laboruntersuchungen

3.3.3.1 Blutproben

Am Tag des Kochsalzgeschmacktestes erfolgte bei den Teilnehmern eine Blutentnahme. Diese fand im Anschluss an den Geschmackstest ebenfalls nüchtern statt. Vor der Abnahme musste der Teilnehmer mindestens 10 min ruhig sitzen, um ein fälschlich erhöhtes Aldosteron und Renin zu verhindern [33].

Mithilfe eines Butterflys wurde aus einer peripheren Vene am Arm bei den Teilnehmern Blut abgenommen. Der Arm wurde zunächst für wenige Sekunden gestaut, um eine intravasale Hämolyse zu verhindern. Die Proben wurden direkt nach Abnahmen vorsichtig durch Schwenken gemischt [107]. Anschließend wurden sie im Zentrallabor des Klinikums der Universität München, Campus Innenstadt, laborchemisch ausgewertet.

3.3.3.2 Urinproben

Die Teilnehmer sammelten zweimal einen 24-Stunden Urin, da die Urinausscheidung des Natriums als Goldstandard für die Ermittlung des Salzkonsums gilt [22]. Die Sammlung erfolgte zweimal, da eine einmalige 24 Stunden Urinsammlung einer großen Streubreite unterliegt und so die Aussagekraft eingeschränkt ist [27]. Durchgeführt wurde die Urinsammlung zum Zeitpunkt des Kochsalzgeschmackstests. Am Tag der Sammlung wurde der erste Morgenurin komplett verworfen. Danach wurde der Urin über 24 Stunden, in einem zur Verfügung gestellten Sammelbehälter, einschließlich des Morgenurins des folgenden Tages, gesammelt. Bei Abgabe der Behälter wurde das Volumen des gesammelten Urins genau bestimmt. Es wurden 10 ml als Probe mit Hilfe einer Saugkanüle in eine Urin-Monovette aufgenommen und diese wurde zur laborchemischen Analyse in das Labor des Klinikums der Universität München, Campus Innenstadt, eingesandt [107]. Dort wurde der Natriumgehalt sowie die Proteinmenge der Urinprobe bestimmt. Mittels des Gesamtvolumens konnte die ausgeschiedene Natriummenge über 24 Stunden und darüber der oral zugenommene Salzkonsum errechnet werden [105].

3.3.4 Blutdruckmessung

Zur Erhebung aller relevanten Blutdruckwerte wurde neben der Blutdruckmessung am Tag der Vorstellung eine 24-Stunden Langzeitblutdruckmessung durchgeführt. Mithilfe dieser konnten eine maskierte Hypertonie, eine Weißkittelhypertonie, sowie eine isolierte Tages- oder Nachhypertonie ausgeschlossen werden [108]. Die 24-Stunden Langzeitblutdruckmessung gilt als Verfahren der Wahl bei der Diagnostik der Hypertonie. Wurde hier ein 24-Stunden Mittelwert über 130/80 mmHg festgestellt,

galt dies als Ausschlusskriterium für die Teilnahme in der Studiengruppe "normotensive Kontrollgruppe". Für die 24-Stunden Langzeitblutdruckmessung wurde dem Teilnehmer am Oberarm eine Manschette auf Herzhöhe angebracht. Diese war mit einem vollautomatischen Blutdruckmessgerät verbunden, welches in Abständen von zwanzig Minuten den Blutdruck ermittelte. Ab 22 Uhr erfolgte die Messung nur noch stündlich bis um 6 Uhr morgens. Anhand der gemessenen Werte wurde ein Tagesmittelwert, ein nächtlicher Mittelwert sowie ein 24-Stunden Mittelwert berechnet. Nach den Grenzwerten der Tab. 3.1 wurden die Teilnehmer in die normotensive Kontrollgruppe eingeteilt.

Tab. 3.1: Definition Hypertonie bei 24-Stunden Langzeitblutdruckmessung [7]

	systolischer Blutdruck in mmHg	diastolischer Blutdruck in mmHg
24-Stunden Mittelwert	≥130	≥80
Tagesmittelwert	≥135	≥85
Nachtmittelwert	≥120	≥70

3.4 Statistische Analyse

Die Daten wurden statistisch mittels der Standard Statistiksoftware SPSS Version 25, IBM, Chicago, Illinois ausgewertet. Verglichen wurden die Reiz- und Geschmacksschwelle für Kochsalz sowie der oralen Kochsalzkonsum zwischen den Gruppen PA, EH und der Kontrollgruppe [105]. Primäres Ziel der Studie war der Vergleich der Ergebnisse zwischen der Gruppe PA und EH [105]. Nach der aktuellen Datenlage wurde vor Beginn der Studie ein Unterschied von 12 mmol/l in der Geschmacksschwelle geschätzt [22], [105]. Es wurde vorher mittels Leistungsanalyse errechnet, dass eine Gesamtzahl von 75 hypertensiven Patienten notwendig war, um einen Unterschied von 12 ± 16 mmol/l mit einer Teststärke von 0,9 und einem Typ I Fehler von $\alpha = 0,05$ zu erhalten [105]. Für die zweite Untersuchung 6 Monate nach Therapiebeginn wurde eine Mindestgesamtzahl von 19 Patienten mit PA ermittelt. Um Störfaktoren zu

vermeiden, wurden die Teilnehmer bezogen auf Alter, BMI und Geschlecht verglichen [105].

Die Daten wurden, sofern nicht anders beschrieben, als Median mit Angabe der 25. und 75. Perzentile dargestellt. Zum Vergleich der Ergebnisse zwischen den Gruppen wurde der Mann-Whitney-U Test und der χ^2 Test verwendet [105]. Um die Ergebnisse zum Zeitpunkt der Diagnose und 6 Monate nach Therapiebeginn zu vergleichen, wurde der Wilcoxon signed-rank Test genutzt [105]. P-Werte <0,05 galten als statistisch signifikant. Um den bivariaten Zusammenhang zu untersuchen, wurde die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman verwendet [105].

Für die multivariate Analyse wurde eine stufenweise multiple Regressionsanalyse genutzt [105]. Dazu wurden die Reiz- und Geschmacksschwelle logarithmiert, um die Verzerrungen durch Ausreißer zu minimalisieren [105].

4. Ergebnisse

4.1 Epidemiologie

4.1.1 Allgemeine epidemiologische Daten

Die Kohorte umfasst insgesamt 120 Teilnehmer, davon 55 (45,8%) Frauen und 65 (54,2%) Männer. Das Gesamtdurchschnittsalter betrug 46 Jahre zum Zeitpunkt der Auswertung. In der Gruppe PA und EH war die Altersverteilung vergleichbar. Die Kontrollgruppe zeigte erwartungsgemäß einen signifikant jüngeren Altersdurchschnitt verglichen mit den Gruppen PA und EH [105]. Tab. 4.1 zeigt den Altersdurchschnitt sowie die Geschlechterverteilung in den einzelnen Gruppen. Die Kontrollgruppe wies einen signifikant höheren Anteil an Frauen auf im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen. Zum Vergleich der Werte zwischen den drei Gruppen wurde in den nachfolgenden Tabellen der Mann-Whitney-U-Test und der χ^2 Test verwendet.

Tab. 4.1: Alters- und Geschlechterverteilung in der Kohorte mit Angabe der 25. Und 75. Perzentile sowie der p-Werte im Vergleich der einzelnen Gruppen, abgeändert aus [105]

	PA	EH	NT	PA/EH p	PA/NT p	EH/NT p
Teilnehmer	40	40	40			
Alter (Jahre)	49 [43;59]	49 [38;60]	37 [28;48]	0,389	<0,001	0,003
Geschlecht (w/m)	15/25	15/25	27/13	>0,999	0,022	0,022

Der Altersvergleich zwischen den Subtypen hinsichtlich der verschiedenen Therapiemöglichkeiten ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,799$). Bezüglich der Geschlechterverteilung zeigten die Patienten mit MRA mit 66,7 % einen deutlich größeren Anteil an Männern ($p=0,346$).

Tab. 4.2: Alters- und Geschlechterverteilung bei PA mit Angabe der 25. Und 75. Perzentile und der p-Werte unter Verwendung des Mann-Whitney U-Tests, abgeändert aus [105]

	ADX	MRA	p
Teilnehmer	10	30	
Alter (Jahre)	48 [41;60]	51 [44;58]	0,799
Frauen/Männer	5/5	10/20	0,346

4.1.2 Soziodemographische Daten der Kohorte

Im Mittel wurden 12 Jahre in der Schule verbracht. 33 % aller Teilnehmer waren verheiratet oder lebten in einer Partnerschaft. Die soziodemographischen Daten sind in Tab. 4.3 abgebildet. Im Vergleich aller drei Gruppen haben die Gruppe EH und die Kontrollgruppe eine signifikant kürzere Dauer der Hypertonie.

Tab. 4.3: Allgemeine soziodemographische Daten mit Angabe der p-Werte im Vergleich zwischen allen drei Gruppen sowie der 25. Und 75. Perzentile, abgeändert aus [105]

	PA	EH	Normotensive Kontrollgruppe	p PA/EH/NT
Partnerschaft	75 %	74,4 %	50 %	0,799
Schuljahre [Jahre]	12 [9;13]	12 [9;13]	13 [9;13]	0,336
Dauer Hypertonie [Jahre]	6 [1;25]	2 [1;25]	0	0,019

4.1.3. Anthropometrische Daten

Zur weiteren Charakterisierung der Kohorte wurden BMI und Lipidwerte verglichen. Auch hier zeigte sich im Vergleich der Gruppen EH und PA kein signifikanter Unterschied ($p=0,722$). Die Kontrollgruppe zeigte mit einem BMI von 23 kg/m^2 einen signifikant geringeren Wert als die Gruppen PA ($26,5 \text{ kg/m}^2$,

p<0,001) und EH (26,8 kg/m², p<0,001). Ebenso weist die Kontrollgruppe signifikant niedrigere LDL-Werte (p=0,027) und Triglyceride (p=0,014) sowie signifikant höhere HDL-Werte (p=0,008) als die Gruppe PA auf.

Tab. 4.4: Allgemeine anthropometrische Daten und laborchemische Blutwerte mit Angabe der p-Werte und der 25. Und 75. Perzentile, abgeändert aus [105]

	PA	EH	NT	p (PA/EH)	p(PA/NT)	p (EH/NT)
BMI (kg/m ²)	26,5 [22,7;29,5]	26,2 [23,5;29,4]	22,7 [21,6;23,7]	0,722	0,001	0,001
LDL-Cholesterin (mg/dl)	113 [93;137]	99 [61;140]	77 [51;110]	0,462	0,027	0,155
HDL-Cholesterin (mg/dl)	56 [47;67]	58 [50;71]	63 [54;92]	0,366	0,008	0,061
Triglyceride (mg/dl)	102 [73;159]	91 [61;140]	77 [51;110]	0,312	0,014	0,133
Cholesterin (mg/dl)	189 [171;210]	178 [163;215]	179 [156;199]	0,603	0,181	0,411
HbA1c (%)	5,2 [4,9;5,5]	5,4 [5,1;5,6]	5,4 [4,9;5,3]	0,089	0,128	0,002

4.2 Aldosteron, Hypokaliämie und Blutdruck

4.2.1 Aldosteron und Renin

Im Vergleich der Aldosteronkonzentrationen weist die Gruppe mit PA eine signifikant höhere Aldosteronkonzentration als die Gruppe EH (p<0,001) sowie die Kontrollgruppe auf (p=0,015) [105]. Die Reninkonzentrationen sind bei der Gruppe PA signifikant niedriger als bei EH (p=0,002) und der Kontrollgruppe (p<0,001) [105]. Sowohl PAC (p=0,422) als auch Plasmareninkonzentrationen (p=0,126) weisen zwischen der Gruppe EH und der Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied auf. Die Aldosteron- und Reninkonzentration im Vergleich zwischen den Gruppen sind in Tab. 4.5 dargestellt.

Tab. 4.5: Aldosteron- und Reninkonzentrationen im Vergleich zwischen den drei Gruppen mit Angabe der p-Werte und der 25. Und 75. Perzentile, abgeändert aus [105]

	PA	EH	NT	p (PA/EH)	p (PA/NT)	p (EH/NT)
Aldosteron [ng/l]	152 [99;180]	98 [74;127]	103 [77;158]	0,001	0,015	0,422
Renin [mU/l]	2,6 [2,0;5,9]	8,3 [2,1;20,7]	12,0 [7,3;17,6]	0,002	<0,001	0,126

4.2.2 Blutdruckwerte der verschiedenen Gruppen und ihre Beeinflussung durch die antihypertensive Medikation

Gemittelt über alle Hypertoniker in der Kohorte beträgt die durchschnittliche Dauer der Hypertonie zum Zeitpunkt der Auswertung 4 Jahre. Systolisch sowie diastolisch zeigt der Blutdruck keinen signifikanten Unterschied bei den Teilnehmern mit PA und EH (Systolischer Blutdruck: $p=0,623$; Diastolischer Blutdruck $p=0,700$). Allerdings sind die täglichen Dosen der Antihypertensiva (DDD) bei Patienten mit PA signifikant höher, sowohl im Vergleich mit EH ($p=0,001$) als auch der Kontrollgruppe ($p<0,001$). Die DDD beschreibt die mittlere Dosis an Antihypertensiva die Patienten täglich zu sich nehmen. Auch die Gruppe EH zeigt erwartungsgemäß eine signifikant höhere Anzahl an DDD im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p<0,001$). Wie erwartet haben die Teilnehmer der normotensiven Kontrollgruppe signifikant niedrigere systolische und diastolische Blutdruckwerte sowohl verglichen mit PA ($p<0,001$) als auch EH ($p<0,001$), wie Tab. 4.6 zeigt.

Tab. 4.6: Systolische (SBD) und diastolische Blutdruckwerte (DBD) sowie Höhe der DDD mit Angabe der 25. Und 75. Perzentile sowie der p-Werte, abgeändert aus [105]

	PA	EH	NT	p (PA/EH)	p(PA/NT)	p (EH/NT)
SBD (mmHg)	148 [140;156]	148 [140;156]	121 [118;135]	0,623	<0,001	<0,001
DBD (mmHg)	93 [90;102]	95 [89;103]	81 [80;91]	0,700	<0,001	<0,001
DDD	1,1 [0,5;2,0]	0,3 [0;1]	0 [0;0]	<0,001	<0,001	<0,001

4.2.3 Aldosteron, Renin und Blutdruck im Hinblick auf die verschiedenen Therapieansätze

Bei der Subdifferenzierung der Patienten mit PA findet sich nach ADX eine signifikant niedrigere PAC ($p < 0,001$). Die Reninkonzentration zeigt sich nach ADX ebenso erhöht, jedoch ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,114$). Vergleicht man die PAC nach 6 Monaten Therapie mit MRA, kommt es zu einem signifikanten Anstieg der PAC ($p < 0,001$). Beim Blick auf die Reninkonzentrationen finden sich diese nach Therapie mit MRA signifikant erhöht ($p < 0,001$). Die laborchemischen Veränderungen sowie die Veränderungen der Blutdruckwerte und der DDD sind in Tab. 4.7 dargestellt.

Die systolischen Blutdruckwerte zeigen sowohl durch Therapie mit ADX ($p = 0,028$) als auch mit MRA ($p < 0,001$) nach 6 Monaten signifikant niedriger Werte als vor Therapiebeginn. Auch die diastolischen Blutdruckwerte zeigen bei beiden Therapieansätzen eine signifikante Reduktion (ADX: $p = 0,019$; MRA: $p = 0,012$). Die Anzahl der DDD ergab weder bei Therapie mit ADX ($p = 0,348$) als auch mit MRA ($p = 0,305$) eine signifikante Reduktion. Zum Vergleich der Werte zwischen den unterschiedlichen Therapiearten des PA in den nachfolgenden Tabellen wurde der Wilcoxon signed-rank Test und der Mann-Whitney U-Test verwendet.

Tab. 4.7: Veränderungen der SBD und DBD, laborchemischen Aldosteronwerte und DDD bei den Subtypen des PA vor und nach Therapiebeginn mit ADX oder MRA, abgeändert aus [105]

	ADX			MRA		
	vor Therapie	nach Therapie	p	vor Therapie	nach Therapie	p
SBD [mmHg]	145 [140;150]	129 [118;141]	0,028	150 [140;158]	136 [126;147]	0,001
DBD [mmHg]	95 [91;100]	83 [78; 92]	0,019	93 [90; 103]	89 [82; 100]	0,012
Aldosteron ng/l	184 [161;425]	83 [63;140]	0,021	128 [89;168]	243 [146;355]	<0,001
DDD	1,8 [0,8;2,0]	0,4 [0,0;1,9]	0,348	1,0 [0,5;2,1]	1,5 [0,8;3,2]	0,305

4.2.4 Kalium

Die laborchemischen Auswertungen ergeben signifikant niedrigere Kaliumwerte bei Teilnehmern mit PA im Vergleich zu EH ($p < 0,001$) und der Kontrollgruppe ($p < 0,001$) [105]. Kein signifikanter Unterschied ließ sich zwischen EH und der Kontrollgruppe finden ($p = 0,072$), wie in Tab. 4.8 dargestellt ist. Sowohl nach ADX ($p = 0,005$) als auch nach MRA Therapie ($p < 0,001$) kommt es zu einem signifikanten Anstieg der Kaliumspiegel wie Tab. 4.9 zeigt.

Tab. 4.8: Kaliumwerte bei PA, EH und NT mit Angabe der p-Werte und der 25. Und 75. Perzentile, abgeändert aus [105]

	PA	EH	NT	PA/EH p	PA/NT p	EH/NT p
Serumkalium [mmol/l]	3,9 [3,7; 4,1]	4,4 [4,0;4,6]	4,5 [4,2-4,7]	<0,001	<0,001	0,072

Tab. 4.9: Vergleich der Kaliumwerte vor und nach Beginn der Therapie mit ADX oder MRA bei Patienten mit PA, mit Angabe der p-Werte und der 25. Und 75. Perzentile, abgeändert aus [105]

	ADX			MRA		
	vor Therapie	nach Therapie	p	vor Therapie	nach Therapie	p
Kalium [mmol/l]	3,9 [3,3;4,2]	4,6 [4,2;4,7]	0,005	3,9 [3,7;4,1]	4,6 [4,2;4,7]	<0,001

4.3 Salzkonsum und Geschmacksschwelle

4.3.1 Reiz- und Geschmacksschwelle im allgemeinen Vergleich

Die Geschmacksschwelle bei Patienten mit PA ist mit 32 mmol/l signifikant höher als bei Probanden der Gruppe EH mit 24 mmol/l ($p=0,010$) und der Kontrollgruppe mit 16 mmol/l ($p<0,001$) [105]. Keinen signifikanten Unterschied lässt sich beim Vergleich der Geschmacksschwelle der Gruppen EH und der Kontrollgruppe nachweisen ($p= 0,168$).

Auch bei der Reizschwelle spiegeln sich diese Ergebnisse wieder. Die Reizschwelle für Patienten mit PA ist mit 8 mmol/l signifikant höher verglichen mit der Gruppe EH mit 4 mmol/l ($p=0,031$) und der Kontrollgruppe mit 2 mmol/l ($p<0,01$). Eine signifikant höhere Reizschwelle haben auch die Probanden der Gruppe EH verglichen mit der Kontrollgruppe ($p= 0,027$). Abb. 4.1 gibt die Anzahl der Patienten, deren Geschmacksschwelle bei einer bestimmten Konzentration lag, wieder.

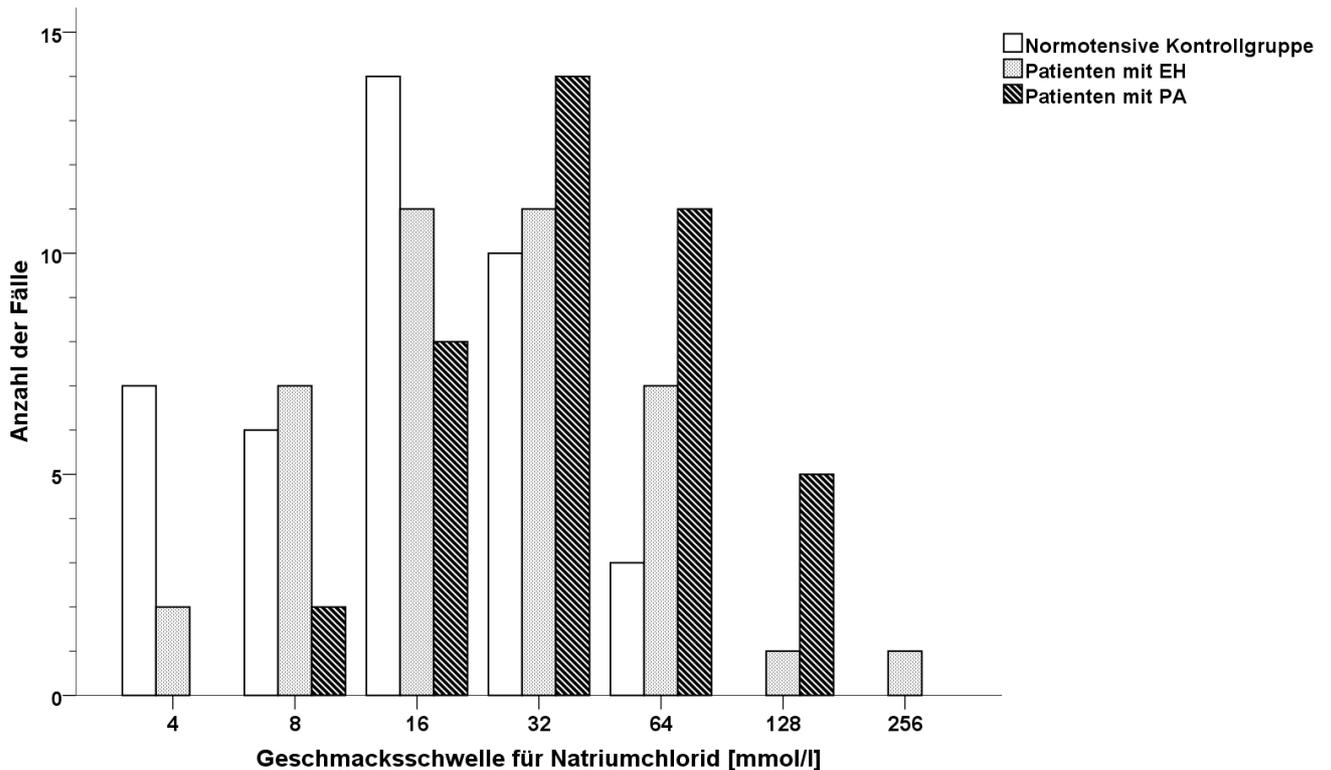


Abb. 4.1: Geschmacksschwelle für NaCl bei Patienten mit EH, PA und der normotensiven Kontrollgruppe, abgeändert aus [105]. Die Y-Achse beschreibt die Anzahl der Patienten, deren Geschmacksschwelle bei einer bestimmten Konzentration lag.

Besonders auffällig ist, dass die Geschmacksschwelle der normotensiven Kontrollgruppe sich hauptsächlich im Bereich der niedrigeren NaCl-Konzentrationen zwischen 4 und 32 mmol/l bewegt. Patienten mit PA weisen hingegen eine Geschmacksschwelle im Bereich der höheren Konzentration überwiegend zwischen 16 und 128 mmol/l auf.

Es gibt neben Aldosteron noch andere Einflussfaktoren auf die Reiz- und Geschmacksschwelle von Salz unabhängig von der Zugehörigkeit der Gruppe. Durch Korrelation weisen Teilnehmer mit höherem Alter ($r=0,29$; $p=0,001$), höheren systolischen Blutdruckwerten ($r=0,23$; $p=0,026$) sowie einer höheren Anzahl an DDD ($r=0,38$; $p<0,01$), höherem BMI ($r=0,21$; $p=0,021$) und höheren Serumnatriumwerten ($r=0,23$; $p=0,013$) signifikant höhere Geschmacksschwellen auf [105]. Diese Ergebnisse sind in keiner graphischen Darstellung abgebildet. Über die gesamte Kohorte betrachtet zeigt sich durch Korrelation auch bei Patienten mit niedrigeren Kaliumwerten ($r=0,24$; $p=0,009$) und einem erhöhten ARQ ($r=0,31$; $p=0,001$) eine signifikant erhöhte Geschmacksschwelle [105].

4.3.2 Geschmacksschwelle bezogen auf PA

Sowohl in der Gruppe, die mittels ADX behandelt wurde, als auch in der Gruppe die mittels MRA behandelt wurde, liegt die Geschmacksschwelle vor Therapie bei 32 mmol/l. Sechs Monate nach Beginn der Therapie zeigt sich eine signifikante Reduktion der Geschmacksschwelle durch ADX ($p=0,017$) [105]. Auch bei MRA Therapie lässt sich dieses Phänomen nach sechs Monaten nachweisen. Hier kommt es ebenfalls zu einer signifikanten Reduktion der Geschmacksschwelle ($p<0,001$) [105]. Die Reizschwelle zeigt durch die Therapie mit MRA ebenfalls einen signifikanten Rückgang ($p= 0,014$), wie in Tab. 4.10 dargestellt.

Tab. 4.10: Vergleich der Reiz- und Geschmacksschwelle vor und 6 Monate nach Therapiebeginn mit MRA oder ADX bei Patienten mit PA, mit Angabe der p-Werte und der 25. und 75. Perzentile, abgeändert aus [105]

	ADX (n=10)			MRA(n=30)		
	vor Therapie	nach Therapie	p	vor Therapie	nach Therapie	p
Reizschwelle [mmol/l]	8 [4;10]	8 [4;10]	0,854	6 [4;16]	4 [1;4]	0,014
Geschmacks- schwelle [mmol/l]	32 [28;80]	16 [16;32]	0,017	32 [16;64]	16 [8;32]	<0,001

Abb. 4.2 stellt die Geschmacksschwelle jedes individuellen Patienten mit PA zum Zeitpunkt der Diagnose sowie nach 6 Monaten dar. Dabei zeigt sich, dass es bei 72,5% (72,5% von $n=40$: 29) der Patienten zu einer Verbesserung der Geschmackswahrnehmung von Salz kommt unabhängig von der Ursache und Therapie des PA. Hingegen zeigt sich bei der normotensiven Kontrollgruppe keine Änderung der Geschmacksschwelle in einer erneuten Testung nach 6 Monaten (Median: 16 mmol/l; bei Ersttestung: Median 16 mmol/l, $p=0,438$, $n=20$) [105]

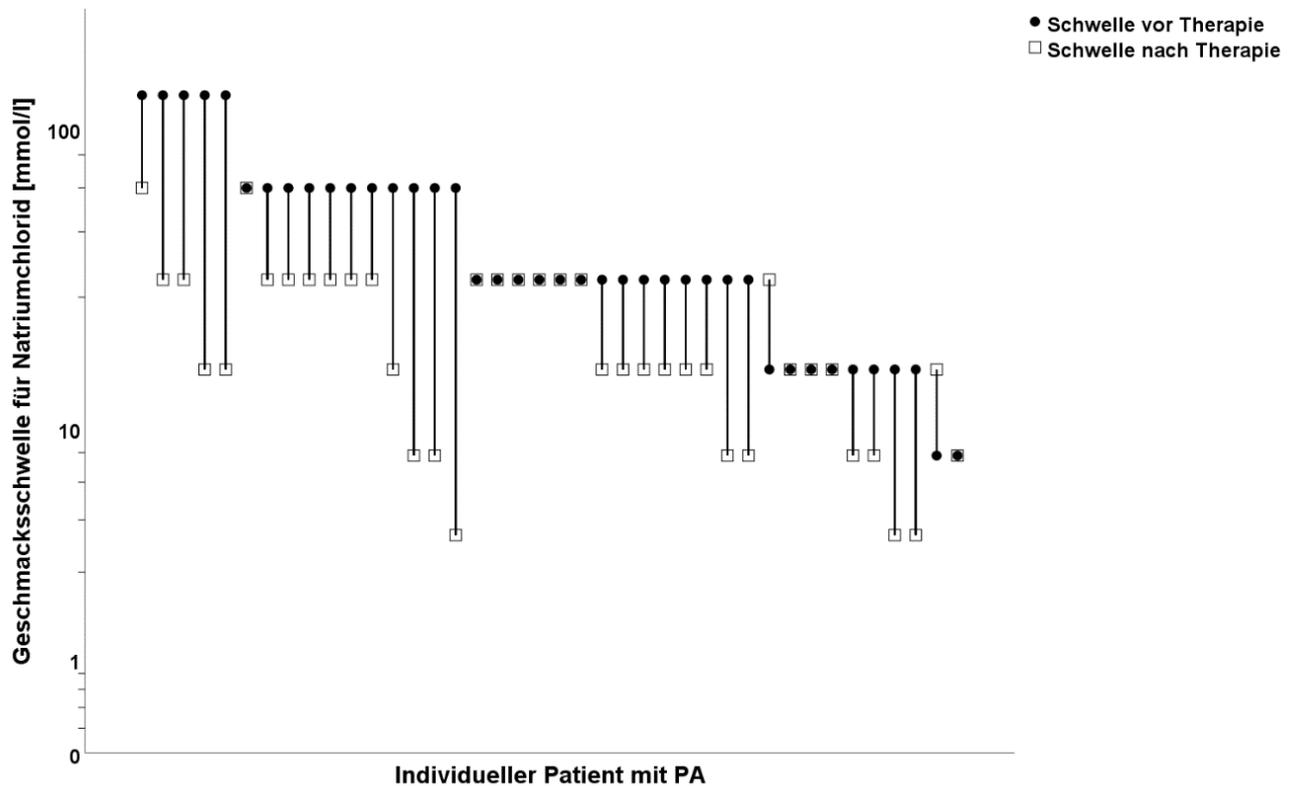


Abb. 4.2: Geschmacksschwelle bei PA vor und nach Therapiebeginn unabhängig der Art der Therapie, [105]. Die Werte der Y-Achse sind logarithmiert dargestellt.

4.3.3 Der tägliche orale Salzkonsum

Betrachtet man die Natriumausscheidung im Urin über 24 Stunden, zeigt sich, dass Patienten mit PA und EH eine vergleichbar hohe Natriumausscheidung und damit auch einen ähnlichen oralen Salzkonsum über einen Tag haben. Die Gruppe PA nimmt 10,3 g Salz pro Tag zu sich und die Gruppe EH 11,1 g pro Tag. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,331$) [105]. Deutlich geringer ist hingegen der Salzkonsum der normotensiven Teilnehmer mit 7,6 g pro Tag. Im Vergleich mit PA ($p=0,001$) und EH ($p<0,001$) ist der tägliche orale Salzkonsum signifikant geringer [105].

Die Salzausscheidung im Urin zeigt eine positive Korrelation mit dem Salzkonsum, welcher über ein 24-Stunden Ernährungsprotokoll geschätzt wurde, in der gesamten Kohorte ($r=0,23$, $p=0,010$). Die Ergebnisse des errechneten Salzkonsums über die tägliche Salzausscheidung im Urin sowie der geschätzte Salzkonsum über das Ernährungsprotokoll stimmten bei der Kontrollgruppe sehr gut überein [105]. Bei PA und EH findet sich jedoch eine deutliche Abweichung.

Hier wird der Salzkonsum über das Ernährungsprotokoll deutlich unterschätzt, wie Tab. 4.11 zeigt [105].

Tab. 4.11: Vergleich des Salzkonsum, der Natriumausscheidung im Urin sowie der Proteinurie, mit Angabe der p-Werte und der 25. Und 75. Perzentile, abgeändert aus [105]

	PA	EH	NT	p (PA/EH)	p (PA/NT)	p (EH/NT)
Natriumaus- scheidung Urin [mmol/d]	176 [121;224]	190 [142;240]	125 [93;163]	0,331	0,001	<0,001
geschätzter Salzkonsum [g/d]	10,3 [7,1;13,1]	11,1 [8,3;14]	7,3 [5,4;9,5]	0,331	0,001	<0,001
Salzkonsum 24-Stunden Protokoll [g/d]	6,5 [4,3;8,9]	6,7 [4,9;8,3]	6,4 [4,9;8,7]	0,679	0,679	0,923
Proteinurie (mg/d)	145 [118;201]	125 [112;162]	98 [82;127]	0,028	0,001	0,003

Aus Tab. 4.11 geht ebenfalls hervor, dass die Gruppe PA eine signifikant höhere Proteinausscheidung pro Tag als die Gruppe EH ($p=0,028$) und die Kontrollgruppe ($p=0,001$) hat. Auch der Vergleich zwischen der Gruppe EH und der Kontrollgruppe zeigt eine signifikante höhere Ausscheidung ($p=0,003$) bei der hypertensiven Gruppe, wodurch mögliche renale Schäden durch die Hypertonie deutlich werden.

4.3.4 Der Salzkonsum vor und nach Therapie bei PA

6 Monate nach Therapiebeginn ergeben sich geringe Unterschiede in den beiden Subgruppen des PA beim Vergleich des täglichen oralen Salzkonsums. Während es nach ADX zu einer leichten Reduzierung im errechneten Salzkonsum über den Urin kommt ($p= 0,386$), bleibt dieser Effekt bei Patienten, die mit MRA therapiert wurden, aus ($p= 0,614$) [105]. Keine Veränderungen zeigen sich bei beiden Gruppen im geschätzten Salzkonsum über das Ernährungsprotokoll

(ADX: $p=0,799$; MRA: $p=0,975$). Die Veränderungen sind alle nicht signifikant, wie Tab. 4.12 zeigt.

Tab. 4.12: Vergleich der Natriumausscheidung und des Salzkonsums bei PA vor und 6 Monate nach Therapiebeginn mit MRA und ADX mit Angabe der p-Werte und der 25. Und 75. Perzentile, abgeändert aus [105]

	ADX (n=10)			MRA (n=40)		
	vor Therapie	nach Therapie	p	vor Therapie	nach Therapie	p
Natriumausscheidung im Urin [mmol/l]	202 [100;261]	166 [100;222]	0,368	175 [138;215]	182 [150; 225]	0,614
errechneter Salzkonsum [g/d]	11,8 [5,9;15,2]	9,7 [5,9;13,0]	0,386	10,2 [8,1;12,5]	10,6 [8,8;13,1]	0,614
Salzkonsum über Ernährungsprotokoll [g/d]	6,5 [5,2;7,2]	6,6 [4,7;8,7]	0,799	6,2 [3,8;9,9]	6,3 [4,4;9,0]	0,975

4.3.5 Kalorien- und Elektrolytzufuhr

Wie bereits beschrieben, kommt es beim Vergleich des ermittelten Salzkonsums über das Ernährungsprotokoll und die Ausscheidung über den Urin besonders bei den Gruppen EH und PA zu Abweichungen. Über die Schweizer Nährwertdatenbank konnte die tägliche Kalorienzufuhr der Kohorte errechnet werden. Hier zeigt sich über die gesamte Kohorte eine durchschnittliche Kalorienzufuhr von 1497 kcal/d. Dieser Wert liegt im unteren Bereich der empfohlenen Energiezufuhr für Erwachsene nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung. In Abb. 4.3 sind der geschätzte orale Salzkonsum im Vergleich mit dem errechneten oralen Salzkonsum und der täglichen Kalorienzufuhr in den einzelnen Gruppen dargestellt.

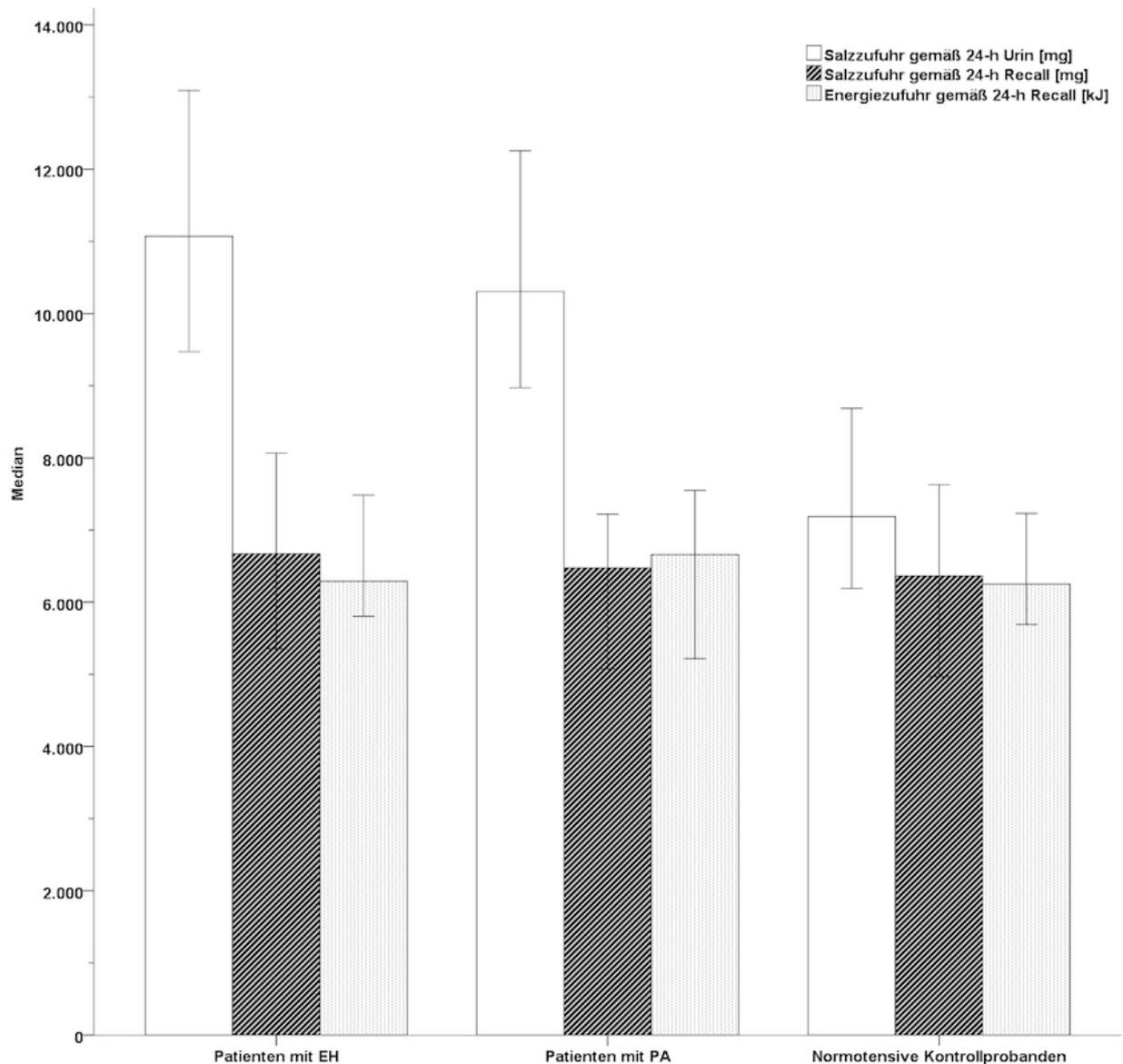


Abb. 4.3: Geschätzter oraler Salzkonsum nach dem 24-Stunden Ernährungsprotokoll, errechneter oraler Salzkonsum über die Natriumausscheidung im Urin und tägliche Kalorienzufuhr gemäß den 24-Stunden Ernährungsprotokoll bei PA, EH und der Kontrollgruppe, abgeändert aus [105].

5. Diskussion

5.1. Diskussion der erhobenen Daten und statistischen Auswertung

5.1.1 Epidemiologie und Patientenkollektiv

Das Größe der Kohorte ist mit 120 Teilnehmern vergleichbar mit der Studie von Piovesana et al., welche den Salzgeschmack und -konsum zwischen Hypertonikern und Normotensiven vergleicht [22]. Mit einem Durchschnittsalter von 49 Jahren bei PA und von 49 Jahren bei EH sind diese Gruppen miteinander sowie mit ähnlichen Studien sehr gut vergleichbar [22], [26], [109]. Die Aussagekraft im Vergleich mit der normotensiven Gruppe ist jedoch aufgrund des jüngeren Altersdurchschnitts mit 39 Jahren eingeschränkt, da hier die Veränderung der Geschmacksnerven durch das Alter einen geringeren Einfluss haben als bei den Vergleichsgruppen. Allerdings zeigen sich auch hier vergleichbare Ergebnisse mit anderen Studien [22]. Die Altersdifferenz lässt sich durch die steigende Prävalenz der Hypertonie mit steigendem Lebensalter erklären.

Annähernd vergleichbar mit den Zahlen des deutschen Conn-Registers ist die Geschlechterverteilung bei PA mit 62,5% Männern und 37,5% Frauen [51], [109]. Die Studie kann daher in Bezug auf Alter und Geschlecht repräsentativ für das Krankheitsbild des primären Hyperaldosteronismus genommen werden.

Hinsichtlich der Verteilung auf Patienten mit MRA-Therapie mit 75 % und mit ADX mit 25 % ist es schwierig, die Ergebnisse grundlegend für dieses Krankheitsbild zu nehmen, da die Prävalenz der Patienten mit APA in Zentren, bei denen ein NNVK zur Subtyppdifferenzierung erfolgt, in vergleichbaren Studien höher beschrieben wird [26], [51], [109]. Zudem besteht eine Tendenz zu mildereren Formen des PA, die unabhängig vom Subtyp mit MRA zu therapieren sind, sodass es zu keinem NNVK kommt [109]. Wurden 2008 noch 67 % APA beschrieben, so sind es zwischen 2014 und 2016 nur noch 42 % [109]. Hingegen steigt die Anzahl der Fälle, bei denen es zu keiner Subdifferenzierung durch einen NNVK gekommen ist, im selben Zeitraum von 6,3% auf 23,9% [109]. Dies könnte durch die steigenden Fallzahlen mit mildereren Formen des PA, bei denen eine niedrige Wahrscheinlichkeit der Diagnose eines APAs durch einen NNVK kommt [109]. Ebenso kann durch die steigende Intensität des Screenings nach PA möglicherweise eine frühere Diagnose entstehen, wo das Krankheitsbild noch

keine schwerere Ausprägung hat [109]. Allerdings ist in einer Studie von Funder beschrieben, dass die Anzahl der APA aktuell bei 25% liegt [110]. Daher könnte die vorliegende Studie als repräsentativ für das Krankheitsbild genommen werden.

Das Bildungsniveau in der Kohorte ist mit durchschnittlich 11,7 Schuljahren sehr hoch. Auffällig ist, dass die normotensive Kontrollgruppe mit 12,2 Schuljahren im Schnitt einen etwas höheren Bildungsstandard hat als die beiden Vergleichsgruppen (PA: 11,5 Jahre; EH: 11,2 Jahre). Eine mögliche Erklärung ist ein höherer Bildungsabschluss der Kontrollgruppe. Die soziodemographischen Eigenschaften dieser Studie spiegeln sich auch beim Vergleich der normotensiven und hypertensiven Gruppen in der Studie von Piovesana et al wieder [22], wodurch die Studie als repräsentativ für die Bevölkerung genommen werden kann.

5.1.2 Diskussion der Hauptergebnisse

Der primäre Hyperaldosteronismus als eine der häufigsten Formen der sekundären Hypertonie spielt eine immer größere Rolle. Auch der Einfluss des Salzkonsums auf die Entwicklung der Hypertonie und besonders auf das Krankheitsbild des primären Hyperaldosteronismus wird immer bedeutsamer. Die Folgen der Kombination aus erhöhtem Salzkonsum und inadäquat erhöhten Aldosteronspiegeln sind wie oben bereits beschrieben von großer Bedeutung. Die vorliegende Studie erbrachte drei wichtige Hauptergebnisse.

Erstens zeigte sich, dass der tägliche orale Kochsalzkonsum signifikant höher ist bei Patienten mit PA und EH als in der normotensiven Bevölkerung. Möglicherweise könnte dieser bedingt durch eine schlechtere Geschmackswahrnehmung von Salz sein. Der erhöhte orale Salzkonsum bei diesen Gruppen wird durch die erhöhte Ausscheidung von Natrium im 24-Stunden Urin bestätigt. Erwähnenswert ist dabei auch, dass es keinen Unterschied im Vergleich zwischen PA und EH gibt.

Das zweite wichtige Hauptergebnis betrifft die Geschmackswahrnehmung für Kochsalz. Patienten mit einem primären Hyperaldosteronismus haben im Vergleich zu Normotensiven und essentiellen Hypertonikern eine schlechtere geschmackliche Wahrnehmung für Salz [105]. Das heißt, dass diese Patienten eine höhere Konzentration an Salz benötigen, um den Geschmack "Salz"

identifizieren zu können. Salz gilt als ein allgemein bekannter Geschmacksverstärker. Für Individuen mit hoher Geschmacksschwelle für Salz könnte daher das Essen ohne die Zugabe von zusätzlichem Salz geschmackslos und langweilig erscheinen.

Das dritte Hauptergebnis und Endpunkt der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie ist die signifikant verbesserte Geschmackswahrnehmung von Salz bei Patienten mit PA nach 6 Monaten Therapie, unabhängig von der Art der Therapie [105]. Vergleicht man die vorliegenden Ergebnisse zur Geschmackssensitivität für Salz bei Patienten mit PA mit den Daten von Sakamoto et al, der dieses Phänomen bei Ratten mit induziertem Hyperaldosteronismus untersuchte, so findet man eine deutliche Übereinstimmung [101]. Auch die Ergebnisse von Piovesana et al., der den Effekt bei normotensiven und hypertensiven Patienten untersuchte, werden in der vorliegenden Studie bestätigt. Die Geschmackssensitivität der Vergleichsgruppe EH ist signifikant schlechter als die der Kontrollgruppe ($p= 0,049$) [22]. Ebenso ist, wie auch von Piovesana beschrieben, der orale Salzkonsum in der Gruppe EH signifikant höher als in der normotensiven Kontrollgruppe ($p<0,001$) [22].

5.1.2.1 Der Salzkonsum im Allgemeinen

Geht man davon aus, dass der über die Natriumausscheidung im Urin errechnete Salzkonsum annähernd der täglich oral zugeführten Menge entspricht, haben die Teilnehmer mit PA einen Salzkonsum von ca. 10,3 g pro Tag. Das entspricht in etwa der doppelten Menge an täglicher Salzzufuhr, die von der WHO empfohlen wird. [26], [27], [28], [105]. Damit ist der Salzkonsum bei Patienten mit PA inadäquat hoch und das Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen, verursacht durch den oralen Salzkonsum, steigt [102], [111], [112]. Auch gesunde Probanden, die einen signifikant niedrigeren Salzkonsum im Vergleich zu Probanden mit PA haben, überschreiten mit 7,6 g/d ebenfalls die von der WHO empfohlene Menge [105]. Nur 8 % der gesamten Kohorte dieser Studie haben einen täglichen Salzkonsum unter den von der WHO empfohlenen 5 g/d. Dazu gehören 18% ($n=7$) der gesunden Kontrollgruppe und nur 3% ($n=1$) aus der Gruppe PA. Hingegen haben 48% der Kohorte einen Salzkonsum von > 10 g/d. Dazu gehören 63% der Teilnehmer mit PA ($n=25$) sowie 58% mit EH ($n=23$).

Um möglichst detaillierte Ergebnisse zu bekommen, wurde der tägliche Salzkonsum zum einen über die Natriumausscheidung im 24-Stunden Urin berechnet, zum anderen über ein durch den Patienten selbst erstelltes Ernährungsprotokoll. Interessant war hierbei vor allem die Abweichung des geschätzten Salzkonsums durch das Ernährungsprotokoll vom errechneten Salzkonsum aus dem Urin. Bei normotensiven Probanden stimmten beide Mengen annähernd überein (geschätzter Salzkonsum: 6,5 g/d; errechneter Salzkonsum: 7,6 g/d) [105]. Auffällig war, dass die mittels Natriumausscheidung im Urin errechnete Höhe des Salzkonsums bei Patienten mit PA mit 10,3 g/d fast doppelt so groß war wie die geschätzte Menge über das Ernährungsprotokoll (6,5 g/d) [105]. Das gleiche Phänomen trat bei Probanden mit EH auf (11,0 g/d vs. 6,6 g/d) [105]. Zur Schätzung des Salzkonsums über das Ernährungsprotokoll wurden Nährwertangaben von der Schweizer Nährwertdatenbank verwendet [105]. Die durchschnittliche Energiezufuhr bei allen drei Gruppen (PA:1522 kcal/d, EH:1447 kcal/d, Kontrollgruppe: 1542 kcal/d) lag etwas unter dem täglich empfohlenen Bedarf für einen durchschnittlichen Erwachsenen mit ca. 2000 kcal. Es ist davon auszugehen, dass es zwischen den drei Gruppen zu keiner größeren Bias bei Erstellung des Protokolls gekommen ist [105]. Größere Auswirkungen durch die Methode zur Erfassung oder auch durch die Voreingenommenheit der Patienten bezüglich der sozialen Attraktivität eines niedrigen Salzkonsums sind ausgenommen [105]. Eine mögliche Erklärung für die niedrigere geschätzte Menge des Salzkonsums bei Patienten mit PA könnte durch das steigende Verlangen nach salzigen Speisen sein, was zum Nachwürzen der bereits zubereiteten Speisen mit Salz führen könnte [105]. Dieses zusätzlich hinzugefügte Salz könnte bei der Erstellung der Ernährungsprotokolle nicht angegeben worden sein [105].

In der westlichen Bevölkerung wird ca. 80% der täglichen Salzaufnahme über Fertiggerichte konsumiert [28], [113], [114]. Probanden, die also zusätzlich ihre Nahrung salzen, haben folglich einen höheren Salzkonsum als Probanden, die nicht nachsalzen (10,1 g/d vs. 7,9 g/d; $p=0,037$, $n=96$), unabhängig von der Zugehörigkeit der Gruppen ($p=0,689$) [105]. Ebenfalls könnte die Aufnahme von Fertiggerichten, bei denen keine Kontrolle über die Salzzufuhr vorhanden ist, eine Rolle spielen. Hier stellt sich vor allem die Frage, ob die Patienten die ganze Menge der zugeführten Nahrung angeben. Zu den Fertiggerichten zählen auch

Gerichte aus Mensen und Cafeterien, bevorzugte Gerichte oder Produkte mit höherem Salzgehalt, da hier der Einzelne keine Kontrolle über die zugeführte Salzmenge hat.

5.1.2.2 Geschmackssinn für Salz und Salzkonsum bei PA

Es ist bereits bekannt, dass Aldosteron die Salzaufnahme über zentralnervöse Effekte im Gehirn stimuliert [18], [95], [105], [115]. Ebenso hat Aldosteron über in der Zunge exprimierte ENaC Auswirkungen auf den peripheren Salzgeschmack [95], [101], [115], [116]. Die Verbindung zwischen der Reiz- und Geschmacksschwelle für Salz und der Höhe der Aldosteronkonzentration im Serum beim Menschen wurde in dieser Studie, soweit bekannt, zum ersten Mal untersucht [105]. Die Ergebnisse zeigen, dass die Geschmacksschwelle vor allem durch Aldosteron und Kalium beeinflusst wird. Ein erhöhter ARQ ($r=0,32$; $p<0,001$) sowie niedrige Kaliumwerte ($r=0,25$; $p=0,007$) korrelieren mit einer erhöhten Geschmacksschwelle für Kochsalz [105]. Erhöhte Aldosteron-, niedrige Reninspiegel und niedrige Kaliumwerte definieren das Krankheitsbild des PA. Für Patienten mit einem PA bedeutet dies, dass sie eine höhere Menge an oraler Salzzufuhr benötigen, um Speisen als salzig wahrnehmen zu können. Unklar ist wie genau der Pathomechanismus funktioniert, der ursächlich für den peripher reduzierten Geschmackssinn für Kochsalz bei Patienten mit PA ist. Möglicherweise kommt es durch die erhöhte Ausschüttung an Aldosteron zu einer Hochregulation der ENaC in der Zunge. Beim Konsum von Salz entsteht, vermittelt über die ENaC, eine vermehrte neuronale Aktivität, die über die peripheren Nerven in die gustatorischen Zentren im Gehirn weitergeleitet werden [99], [100].

Da durch inadäquat hohe Mengen an täglicher Salzzufuhr das kardiovaskuläre Risikoprofil steigt, ist die Reduktion des Salzkonsums ein wichtiger Faktor in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse [6], [105], [117], [118]. Salz gehört zu den weitbekanntesten Geschmacksverstärkern, daher könnte der reduzierte Geschmackssinn für Salz das Würzen von Speisen mit Salz begünstigen, da diese sonst langweilig und geschmacklos erscheinen könnten [105].

Dies könnte eine Erklärung für den inadäquat erhöhten oralen Salzkonsum sein. Zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse in Verbindung mit dem inadäquat erhöhten Kochsalzkonsum durch die reduzierte Geschmackswahrnehmung,

könnten sich neue Möglichkeiten in der Behandlung der Hypertonie bei PA ergeben.

5.1.2.3 Veränderungen des Salzverhaltens nach Therapiebeginn bei PA

Betrachtet man den Salzkonsum in der Gruppe der PA, zeigt sich kein Unterschied zwischen den Subgruppen vor Therapiebeginn (11,8 g/d vs. 10,2 g/d). Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Studien überein, bei denen sich kein signifikant höherer Salzkonsum bei Patienten mit unilateralem PA fand [26]. Weder durch ADX (9,7 g/d vs. 11,8 g/d bei Erstdiagnose, $p=0,368$) noch durch Therapie mit MRA (10,6 g/d vs. 10,2 g/d bei Erstdiagnose, $p=0,614$) kam es zu einer signifikanten Reduktion des täglichen oralen Salzkonsums [105]. In einer Studie von Adolf et al. zeigt sich 12 Monate nach ADX ein signifikant reduzierter oraler Kochsalzkonsum [26]. Setzt man die vorliegenden Ergebnisse mit der Studie von Adolf et al. in Zusammenhang, so könnte dies bedeuten, dass die Auswirkungen auf den oralen Kochsalzkonsum nach ADX erst nach 6-12 Monaten eintreten. Folglich könnte sich für Patienten, die eine einseitige ADX aufgrund eines unilateralen PA erhalten, aufgrund der Reduktion des Salzkonsums, das kardiovaskuläre Risikoprofil verbessern [118]. Der Effekt, den Aldosteron auf die periphere Geschmackswahrnehmung hat, wird hier deutlich. Bestätigt wird dieser Einfluss durch die reduzierte Reiz- und Geschmacksschwelle nach erfolgreicher Behandlung bei beiden Subtypen. Diese Ergebnisse stimmen mit bereits vorliegenden Ergebnissen von Studien mit Ratten überein.

Es stellt sich die Frage, warum sich der Salzkonsum bei Patienten mit MRA Therapie trotz verbesserter Geschmackswahrnehmung von Salz nicht verringert. Adolf et al. beschreibt, dass bei diesen Patienten auch nach 12 Monaten der Therapie mit MRA keine signifikante Reduktion des oralen Kochsalzkonsums zu sehen ist [26]. Eine Erklärung für dieses Phänomen könnte die gesteigerte Ausscheidung von Natrium durch die Einnahme von Spironolacton sein [105], [119]. Da der tägliche orale Salzkonsum über die Natriumausscheidung im Urin berechnet wird, könnte es, durch die gesteigerte Natriuresis, verursacht durch Spironolacton, zu einer Verfälschung des tatsächlichen oralen Salzkonsums kommen [105]. Eine andere mögliche Ursache wäre die Tatsache, dass nur 20 % des täglich aufgenommenen Salzkonsums unter der eigenen Beeinflussung steht

[105]. Die teilnehmende Kohorte ist nicht bei jeder Mahlzeit selber hauptverantwortlich für die Zubereitung und das Hinzufügen von Gewürzen, sondern dies geschieht vor allem durch Familienangehörige, Lebenspartner oder Mitbewohner, deren Geschmackswahrnehmung keiner Veränderung unterliegt [105]. Als dritte Möglichkeit für die Unterschiede im oralen Salzkonsum zwischen Therapie mit ADX und MRA könnte die fehlende zentrale Wirkung der MRA sein. Geerling et al. stellt die zentrale Regulation des Salzappetits in den Vordergrund [120]. Die Signale für die Salzwahrnehmung und den Salzappetit werden durch Aldosteron und vasovagale Effekte aktiviert [120]. Die Signale für die Salzwahrnehmung erfolgen über das gustatorische System in der Zunge hauptsächlich vermittelt über die Chorda tympani [120]. Diese Signale sollen gustatorische Neurone und Neurone, die mit der 11- β -HSD2 gekoppelt sind, im Nucleus tractus solitarii (NTS) aktivieren [120]. Im NTS erfolgt laut Geerling et al. wiederum eine Verarbeitung der Informationen und eine Signalweiterleitung in andere Bereiche des Gehirnes [120], [121].

Das Besondere am NTS ist, dass die Neurone dort nicht nur die 11 β -HSD2 sondern auch MR exprimieren [120], [121]. Die Blut-Hirn-Schranke im NTS ist nicht komplett undurchlässig, sodass die Neurone dort, trotz der schlechte Passage von Aldosteron durch die Blut-Hirn-Schranke, vor allem durch dieses Hormon stimuliert werden [120]. Dieser Mechanismus bietet eine mögliche Entstehung der durch Aldosteron vermittelten Regulation des Salzgeschmacks. Eine Verbesserung der peripheren Salzwahrnehmung könnte damit nicht ausreichend genug sein, um den Salzkonsum über die Nahrung relevant zu verändern. Der NTS übermittelt selber die Signalweiterleitung in andere Bereiche des Gehirnes, um den Salzappetit zu steigern. Ein Zielbereich der Signalweiterleitung stellt das durch Dopamin vermittelte Belohnungssystem im Nucleus accumbens im basalen Vorderhirn dar [94]. Durch die Ausschüttung von Dopamin kommt es zur Verstärkung des Salzappetits [95], [96]. Aldosteron wirkt zudem auch direkt im Nucleus accumbens, indem es die Aktivität der Dopamintransporter vermindert und dadurch die extrazelluläre Dopaminkonzentration erhöht [94], [96]. Ein wichtiger Grund warum die zentralen Effekte von Aldosteron in Bezug auf die Salzwahrnehmung und den Salzkonsum eine große Rolle spielen könnten und die Unterschiede im Salzkonsum nach Therapiebeginn bei den verschiedenen Subtypen erklären.

5.1.2.4. Differenzierung der Folgeerscheinungen zwischen APA und BAH

Die bereits beschriebenen Unterschiede der Effekte, den Salzkonsum betreffend, zwischen den verschiedenen Therapiemöglichkeiten mit ADX und MRA, sind möglicherweise durch die unterschiedlichen Ansätze zu erklären. Durch die ADX bei APA kommt es zu einer Abnahme in der Produktion von Aldosteron auf Normalwerte. Folglich können die zentralen Effekte, die durch Aldosteron vermittelt werden, rückläufig sein. Bei BAH erfolgt die Therapie mittels MRA. Eine erklärende Hypothese für die fehlende Veränderung bei MRA-Therapie besteht in der schlechten Überwindung der Blut-Hirn-Schranke von Spironolacton. Die Ergebnisse einer Studie von Sakai et al. unterstützen diese Theorie. Hierbei wurden die Auswirkungen einer peripheren Gabe des spezifischen MRA RU-28318 im Vergleich zu dessen zentraler Gabe auf den Salzappetit bei Ratten untersucht [122]. Durch die zentrale Gabe des RU-28318 konnte der Salzappetit gesenkt werden, während die periphere Gabe keinen Effekt erzielte [122]. Die Blockade der MR könnte insuffizient sein und dadurch keine effektivere Senkung des Salzappetites erzielt werden [26]. Auch die Dosis der MRA könnte eine Rolle spielen. Durch eine initial niedrige Dosis des MRA, besteht die Annahme, dass die zentralen MR im NTS nicht effizient genug blockiert werden, um neben der verbesserten peripheren Geschmackswahrnehmung auch den Salzappetit und damit den Salzkonsum zu reduzieren. Eine Studie von Catena et al. zeigte, dass es durch höhere Dosen von Spironolacton auch bei Patienten mit MRA Therapie ein Jahr nach Beginn der Therapie zu einem signifikanten Abfall des Salzkonsums kommt [27]. Neben der medikamentösen und chirurgischen Therapie, die einen wichtigen Bestandteil im Salzverhalten der Patienten mit PA ausmacht, ist die Schulung der Patienten und auch deren Angehöriger von großer Bedeutung. Diese müssen auf die Risiken und Auswirkungen des Salzkonsums hingewiesen und geschult werden, damit es zu einer Änderung des Lebensstils kommt. Gerade da, wie bereits beschrieben, nur 20% des Salzkonsums in der Hand des Individuums liegt, ist es wichtig hier einen möglichst großen Effekt zu erzielen. Der Einfluss der verschiedenen Therapiemöglichkeiten auf den oralen Salzkonsum bei PA wurde bereits von Kopp et al. gezeigt [123].

5.2 Diskussion und kritische Anmerkungen zu den Methoden und der Datenerhebung

5.2.1 Studienkohorte und Einschlusskriterien

Die Teilnehmerzahl der vorliegenden Studie ist mit insgesamt 120 Teilnehmern, somit 40 Teilnehmern in jeder Gruppe relativ klein. Dadurch schränkt sich ihre Aussagekraft ein. Da vor allem der Vergleich zwischen der Gruppe PA und EH Ziel dieser Studie ist, kann der deutlich jüngere Altersschnitt sowie der höhere Bildungsstandard der Kontrollgruppe vernachlässigt werden.

25% der Patienten mit PA haben in der vorliegenden Studie ein APA als Ursache. Die Zahlen von Funder bestätigen das Verteilungsmuster zwischen APA und BAH in dieser Studie. Die vorliegende Kohorte muss im Hinblick auf das Verteilungsmuster und die Repräsentation des Krankheitsbildes dennoch aufgrund der Größe der Kohorte kritisch betrachtet werden. Eine Verallgemeinerung der Ergebnisse allein auf Basis der vorliegenden Studie ist nicht ausreichend und durch weitere Studien zu belegen.

5.2.2 Einschränkungen in der Datenerhebung

Obwohl ein prospektives Studiendesign gewählt wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Veränderungen in der Geschmackssensitivität bei Patienten mit PA durch die eigenständige subjektive Bewertung des Geschmacks beeinflusst werden können [105]. Die mögliche Verzerrung des Ergebnisses bei der Untersuchung nach 6 Monaten könnte durch den Hawthorne-Effekt erklärt werden. Um diesen Effekt möglichst gering zu halten, wurden 20 Freiwillige der Kontrollgruppe, 6 Monate nach der ersten Testung erneut untersucht, um die Ergebnisse zu belegen [105].

Die Voreingenommenheit der Teilnehmer sowie das Wissen um die Teilnahme an einer Studie könnte sich auch bei der Erhebung des Salzkonsumes mittels 24-Stunden Ernährungsprotokoll zeigen. Wie in den Ergebnissen deutlich wird, kommt es zu abweichenden Ergebnissen der verschiedenen Methoden bei der Erfassung des Salzkonsums über die Ernährung bei den Gruppen PA und EH. Durch das eigenständige Protokollieren der aufgenommenen Nahrung über 24-Stunden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass nicht alle Nahrungsbestandteile oder Gewürze aufgezählt wurden.

Ein Vorteil der Studie ist jedoch die Erhebung des Salzkonsums sowohl über die Natriumausscheidung im Urin als auch über das Ernährungsprotokoll [105]. Entsprechend dem Goldstandard zur genauen Berechnung des Salzkonsums wurde zweimal über 24-Stunden der Urin gesammelt [124] und aus beiden Werten der Mittelwert gebildet [105]. Um einen möglichst realistischen Wert zu erhalten, waren die Probanden angewiesen, die Sammlung wenigstens einmal unter der Woche durchzuführen. Dies entspricht zum einem dem Goldstandard wie in der Literatur beschrieben zum anderen dem Standard der Datenerhebung des Deutschen Conn-Registers [27], [22], [105].

5.3 Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen wichtige Zusammenhänge zwischen Aldosteron, Salzgeschmack und Salzkonsum beim Menschen. Die Empfehlung zur Reduktion des Salzkonsums ist wichtiger Bestandteil der Prävention von kardiovaskulären Folgeerkrankungen [105]. Deshalb sind weitere Studien, die den genauen Effekt von Aldosteron auf den Salzappetit, die periphere Geschmackswahrnehmung für Salz und damit auch den oralen Salzkonsum untersuchen, notwendig. Es können daraus mögliche Therapieansätze in Betracht kommen, um die Hypertonie und deren kardiovaskulären Folgen zu verringern oder diese sogar zu verhindern. Eine salzarme Diät kann für Patienten mit Hypertonie eine Reduzierung des Blutdrucks bedeuten ohne die Erhöhung der täglichen Dosis der Antihypertensiva. Vor allem bei Patienten mit MRA-Therapie sollte eine Lebensstiländerung erfolgen, da die Patienten hier, durch die fehlende Aldosteronsuppression, bei fortlaufend hohem Salzkonsum, weiter einem großen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt sind. Ebenfalls sind die Erkenntnisse der vorliegenden Studie eine mögliche Option für einen additiven Therapieansatz bei Patienten mit EH, um deren Wahrnehmung für Salz zu verbessern und damit den oralen Salzkonsum zu reduzieren [105].

6. Zusammenfassung

Der primäre Hyperaldosteronismus verursacht neben der Hypertonie vor allem Endorganschäden, die über das Ausmaß der Folgeschäden einer essentiellen Hypertonie hinausgehen. Ein hoher Salzkonsum ist die Voraussetzung für die Verschlimmerung der kardiovaskulären Folgen des Hyperaldosteronismus. Es wurde bereits gezeigt, dass Hypertoniker eine schlechtere Wahrnehmung des Salzgeschmackes haben als Normotensive. In Tierexperimenten wurde bei Ratten mit induziertem Hyperaldosteronismus eine höhere Geschmacksschwelle für Kochsalz sowie ein höherer Salzkonsum als bei Ratten mit normalen Aldosteronwerten festgestellt.

Dies wirft die Hypothese auf, dass bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus die Geschmackswahrnehmung für Salz im Vergleich zu der gesunden Bevölkerung schlechter sein könnte und sie einen erhöhten oralen Salzkonsum mit dadurch höherem Risikoprofil haben.

In dieser Studie wurde der Salzgeschmack von 120 Probanden untersucht, bestehend aus je 40 Teilnehmern mit PA, EH und der normotensiven Kontrollgruppe. Die Gruppe PA wurde 6 Monate nach Therapie erneut untersucht, um etwaige Veränderungen durch die Therapie festzustellen. Zur Verifizierung der Ergebnisse wurden ebenfalls 20 freiwillige Teilnehmer der normotensiven Gruppe nach 6-12 Monaten erneut untersucht.

Alle Teilnehmer mussten zehn verschiedene konzentrierte NaCl-Lösungen (0,5 bis 256 mmol/l) im Vergleich mit destilliertem Wasser probieren, um die individuelle Reiz- und Geschmacksschwelle für NaCl zu finden. Ebenfalls wurde mittels 24-Stunden Ernährungsprotokoll und der Natriumausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin der tägliche Salzkonsum berechnet.

Die Ergebnisse zeigen, dass der tägliche Salzkonsum bei Patienten mit PA (10,3 g/d) und bei Patienten mit EH (11,1 g/d) höher war als bei der normotensiven Kontrollgruppe (7,3 g/d). Zusätzlich ist die Salzwahrnehmung bei Patienten mit PA reduziert. Die Geschmacksschwelle bei PA (32 mmol/l) war signifikant höher als bei EH (24 mmol/l) und der Kontrollgruppe (16 mmol/l). Durch die spezifische Therapie mittels ADX oder MRA-Therapie konnte eine Verbesserung der Geschmackswahrnehmung festgestellt werden (ADX: 16 mmol/l, $p=0,017$ im Vergleich zur Erstuntersuchung; MRA: 16 mmol/l, $p<0,001$ im Vergleich zur

Erstuntersuchung) wohingegen die Geschmacksschwelle der Normotensiven auch bei der zweiten Untersuchung gleich blieb.

Allerdings zeigen die Ergebnisse auch, dass eine Verbesserung der Geschmackswahrnehmung von Salz nicht gleichbedeutend mit einer Reduktion des Salzkonsums ist. Eine Reduktion des Salzkonsums fand sich nur bei Patienten nach ADX ($p=0,386$).

Berücksichtigt man, dass Aldosteron über zentrale MR hauptsächlich im NTS wirkt, wird der Aldosteron-vermittelte Salzzappetit möglicherweise vor allem durch diese zentralen Effekte moduliert. Da die Reduktion des Salzkonsums relevant für die Verhinderung von kardiovaskulären Organschäden ist, sind weitere Studien zur Untersuchung der zentralen Effekte des Aldosteron auf den Salzzappetit notwendig. Dadurch können sich mögliche Therapieoptionen für Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus und essentieller Hypertonie ergeben, da beide große Risikogruppen für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen. Folgeerkrankungen könnten reduziert und somit möglicherweise auch die Sterblichkeit gesenkt werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Reincke M, Rump LC, Seiler L. Normokliämischer primärer Hyperaldosteronismus. Deutsches Ärzteblatt 2003;**100**(4):A184-90
2. Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB. Incidence of hypertension in the Framingham Study. Am J Public Health 1988;**78**(6):676-9
3. Kulenthiran S, Ewen S, Bohm M, Mahfoud F. Hypertension up to date: SPRINT to SPYRAL. Clin Res Cardiol 2017;**106**(7):475-84 doi: 10.1007/s00392-017-1095-0[published Online First: Epub Date]].
4. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. JAMA 2003;**289**(18):2363-9 doi: 10.1001/jama.289.18.2363[published Online First: Epub Date]].
5. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, et al. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension 2006;**47**(2):296-308 doi: 10.1161/01.HYP.0000202568.01167.B6[published Online First: Epub Date]].
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens 2018;**36**(10):1953-2041 doi: 10.1097/HJH.0000000000001940[published Online First: Epub Date]].
7. Hypertension EETffMoA. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2013;**31**(10):1925-38 doi: 10.1097/HJH.0b013e328364ca4c[published Online First: Epub Date]].
8. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. Circulation 2000;**101**(3):329-35
9. Lechner B, Lechner K, Heinrich D, et al. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Medical treatment of primary aldosteronism. Eur J Endocrinol 2019;**181**(4):R147-R53 doi: 10.1530/EJE-19-0215[published Online First: Epub Date]].
10. Carruthers SG. Cardiovascular risk factors in perspective. Can Fam Physician 1993;**39**:309-14

11. Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1990;**82**(5):1616-28
12. Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D, et al. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screened for the MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am Heart J* 1986;**112**(4):825-36
13. Sytkowski PA, Kannel WB, D'Agostino RB. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;**322**(23):1635-41 doi: 10.1056/NEJM199006073222304[published Online First: Epub Date]].
14. Liu M, Zhang PY, Chen S, et al. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *European reviews for medical and pharmacological sciences* 2014;**18**(19):2918-26
15. Sica DA. Endocrine causes of secondary hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;**10**(7):534-40
16. Kuhn E, Suter PM. *Praxis (Bern 1994)* 2017;**106**(5):255-59 doi: 10.1024/1661-8157/a002612[published Online First: Epub Date]].
17. Dahl LK. Possible role of salt intake in the development of essential hypertension. 1960. *Int J Epidemiol* 2005;**34**(5):967-72; discussion 72-4, 75-8 doi: 10.1093/ije/dyh317[published Online First: Epub Date]].
18. Pimenta E, Gordon RD, Stowasser M. Salt, aldosterone and hypertension. *J Hum Hypertens* 2013;**27**(1):1-6 doi: 10.1038/jhh.2012.27[published Online First: Epub Date]].
19. Garfinkle MA. Salt and essential hypertension: pathophysiology and implications for treatment. *J Am Soc Hypertens* 2017;**11**(6):385-91 doi: 10.1016/j.jash.2017.04.006[published Online First: Epub Date]].
20. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature* 2017;**551**(7682):585-89 doi: 10.1038/nature24628[published Online First: Epub Date]].
21. Pimenta E, Stowasser M, Gordon RD, et al. Increased dietary sodium is related to severity of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism. *Chest* 2013;**143**(4):978-83 doi: 10.1378/chest.12-0802[published Online First: Epub Date]].
22. Piovesana Pde M, Sampaio Kde L, Gallani MC. Association between Taste Sensitivity and Self-Reported and Objective Measures of Salt Intake among Hypertensive and Normotensive Individuals. *ISRN Nutr* 2013;**2013**:301213 doi: 10.5402/2013/301213[published Online First: Epub Date]].
23. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(4):CD004937 doi: 10.1002/14651858.CD004937.pub2[published Online First: Epub Date]].

24. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009;**54**(3):475-81 doi: 10.1161/hypertensionaha.109.131235[published Online First: Epub Date]].
25. Pimenta E, Gordon RD, Ahmed AH, et al. Cardiac dimensions are largely determined by dietary salt in patients with primary aldosteronism: results of a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;**96**(9):2813-20 doi: 10.1210/jc.2011-0354[published Online First: Epub Date]].
26. Adolf C, Heinrich DA, Holler F, et al. Patients With Primary Aldosteronism Respond to Unilateral Adrenalectomy With Long-Term Reduction in Salt Intake. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;**105**(3) doi: 10.1210/clinem/dgz051[published Online First: Epub Date]].
27. Catena C, Colussi G, Novello M, et al. Dietary Salt Intake Is a Determinant of Cardiac Changes After Treatment of Primary Aldosteronism: A Prospective Study. *Hypertension* 2016;**68**(1):204-12 doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07615[published Online First: Epub Date]].
28. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2003;**916**:i-viii, 1-149, backcover
29. Conn JW. Primary aldosteronism. *J Lab Clin Med* 1955;**45**(4):661-4
30. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;**101**(5):1889-916 doi: 10.1210/jc.2015-4061[published Online First: Epub Date]].
31. DG R, LL C. Clinical Practice Guideline for Management of Primary Aldosteronism: What is new in the 2016 Update? *International Journal of Endocrinology and Metabolism Disorder* 2016;**2**(3) doi: 10-1016/j.ando2016.07.993[published Online First: Epub Date]].
32. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, 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 doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.052[published Online First: Epub Date]].
33. Stowasser M, Gordon RD. Primary Aldosteronism: Changing Definitions and New Concepts of Physiology and Pathophysiology Both Inside and Outside the Kidney. *Physiol Rev* 2016;**96**(4):1327-84 doi: 10.1152/physrev.00026.2015[published Online First: Epub Date]].
34. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998;**339**(25):1828-34 doi: 10.1056/NEJM199812173392507[published Online First: Epub Date]].
35. Dutta RK, Soderkvist P, Gimm O. Genetics of primary hyperaldosteronism. *Endocr Relat Cancer* 2016;**23**(10):R437-54 doi: 10.1530/ERC-16-0055[published Online First: Epub Date]].

36. Williams TA, Reincke M. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited. *Eur J Endocrinol* 2018;**179**(1):R19-r29 doi: 10.1530/eje-17-0990[published Online First: Epub Date]].
37. Mathur A, Kemp CD, Dutta U, et al. Consequences of adrenal venous sampling in primary hyperaldosteronism and predictors of unilateral adrenal disease. *J Am Coll Surg* 2010;**211**(3):384-90 doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.05.006[published Online First: Epub Date]].
38. Mattsson C, Young WF, Jr. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;**2**(4):198-208; quiz, 1 p following 30 doi: 10.1038/ncpneph0151[published Online First: Epub Date]].
39. Laragh JH, Baer L, Brunner HR, Buhler FR, Sealey JE, Vaughan ED, Jr. Renin, angiotensin and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease. *Am J Med* 1972;**52**(5):633-52
40. Navar LG. Physiology: hemodynamics, endothelial function, renin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic nervous system. *J Am Soc Hypertens* 2014;**8**(7):519-24 doi: 10.1016/j.jash.2014.05.014[published Online First: Epub Date]].
41. Te Riet L, van Esch JH, Roks AJ, van den Meiracker AH, Danser AH. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res* 2015;**116**(6):960-75 doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303587[published Online First: Epub Date]].
42. El Ghorayeb N, Bourdeau I, Lacroix A. Role of ACTH and Other Hormones in the Regulation of Aldosterone Production in Primary Aldosteronism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;**7**:72 doi: 10.3389/fendo.2016.00072[published Online First: Epub Date]].
43. Shibata S. 30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: Mineralocorticoid receptor and NaCl transport mechanisms in the renal distal nephron. *J Endocrinol* 2017;**234**(1):T35-T47 doi: 10.1530/JOE-16-0669[published Online First: Epub Date]].
44. Frindt G, Yang L, Uchida S, Weinstein AM, Palmer LG. Responses of distal nephron Na(+) transporters to acute volume depletion and hyperkalemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017;**313**(1):F62-F73 doi: 10.1152/ajprenal.00668.2016[published Online First: Epub Date]].
45. Eaton DC, Malik B, Saxena NC, Al-Khalili OK, Yue G. Mechanisms of aldosterone's action on epithelial Na + transport. *J Membr Biol* 2001;**184**(3):313-9 doi: 10.1007/s00232-001-0098-x[published Online First: Epub Date]].
46. Rossier BC, Pradervand S, Schild L, Hummler E. Epithelial sodium channel and the control of sodium balance: interaction between genetic and environmental factors. *Annu Rev Physiol* 2002;**64**:877-97 doi: 10.1146/annurev.physiol.64.082101.143243[published Online First: Epub Date]].

47. Willenberg HS. How to Escape from Primary Aldosteronism? News and Views on an Adrenal Disorder of Salt Retention. *Horm Metab Res* 2017;**49**(3):151-63 doi: 10.1055/s-0043-100767[published Online First: Epub Date]].
48. August JT, Nelson DH, Thorn GW. Response of normal subjects to large amounts of aldosterone. *J Clin Invest* 1958;**37**(11):1549-55 doi: 10.1172/JCI103747[published Online First: Epub Date]].
49. Oberleithner H, Riethmuller C, Schillers H, MacGregor GA, de Wardener HE, Hausberg M. Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;**104**(41):16281-6 doi: 10.1073/pnas.0707791104[published Online First: Epub Date]].
50. Kassirer JP, London AM, Goldman DM, Schwartz WB. On the pathogenesis of metabolic alkalosis in hyperaldosteronism. *Am J Med* 1970;**49**(3):306-15
51. Schirpenbach C, Reincke M, Endres S, et al. Diagnostik und Therapie des primären Hyperaldosteronismus. *Deutsches Ärzteblatt* 2009;**106**(18):305-11
52. Smith RJ, Faulkner WL. Primary aldosteronism caused by an adrenal tumor: a correctable cause of hypertension. *J Natl Med Assoc* 1993;**85**(10):761-3
53. Pekarske SL, Herold DA. Primary aldosteronism in a patient with an aldosterone-producing adenoma. *Clin Chem* 1993;**39**(8):1729-33
54. Deinum J, Rixsen NP, Lenders JW. Pharmacological treatment of aldosterone excess. *Pharmacol Ther* 2015;**154**:120-33 doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.07.006[published Online First: Epub Date]].
55. Indra T, Holaj R, Strauch B, et al. Long-term effects of adrenalectomy or spironolactone on blood pressure control and regression of left ventricle hypertrophy in patients with primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015;**16**(4):1109-17 doi: 10.1177/1470320314549220[published Online First: Epub Date]].
56. Lijnen P, Petrov V. Induction of cardiac fibrosis by aldosterone. *J Mol Cell Cardiol* 2000;**32**(6):865-79 doi: 10.1006/jmcc.2000.1129[published Online First: Epub Date]].
57. Rossi G, Boscaro M, Ronconi V, Funder JW. Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends Endocrinol Metab* 2005;**16**(3):104-7 doi: 10.1016/j.tem.2005.02.010[published Online First: Epub Date]].
58. Rizzoni D, Paiardi S, Rodella L, et al. Changes in extracellular matrix in subcutaneous small resistance arteries of patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;**91**(7):2638-42 doi: 10.1210/jc.2006-0101[published Online First: Epub Date]].
59. Silvestre JS, Robert V, Heymes C, et al. Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat. Physiological regulation. *J Biol Chem* 1998;**273**(9):4883-91

60. Adolf C, Kohler A, Franke A, et al. Cortisol Excess in Patients With Primary Aldosteronism Impacts Left Ventricular Hypertrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;**103**(12):4543-52 doi: 10.1210/jc.2018-00617[published Online First: Epub Date]].
61. Funder JW, Pearce PT, Smith R, Smith AI. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science* 1988;**242**(4878):583-5 doi: 10.1126/science.2845584[published Online First: Epub Date]].
62. Myles K, Funder JW. Progesterone binding to mineralocorticoid receptors: in vitro and in vivo studies. *Am J Physiol* 1996;**270**(4 Pt 1):E601-7 doi: 10.1152/ajpendo.1996.270.4.E601[published Online First: Epub Date]].
63. Mihailidou AS, Loan Le TY, Mardini M, Funder JW. Glucocorticoids activate cardiac mineralocorticoid receptors during experimental myocardial infarction. *Hypertension* 2009;**54**(6):1306-12 doi: 10.1161/hypertensionaha.109.136242[published Online First: Epub Date]].
64. Arlt W, Lang K, Sitch AJ, et al. Steroid metabolome analysis reveals prevalent glucocorticoid excess in primary aldosteronism. *JCI Insight* 2017;**2**(8) doi: 10.1172/jci.insight.93136[published Online First: Epub Date]].
65. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;**40**(4):479-84 doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02486.x[published Online First: Epub Date]].
66. Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J* 1966;**95**(22):1109-19
67. Gordon RD. Primary aldosteronism: a new understanding. *Clin Exp Hypertens* 1997;**19**(5-6):857-70
68. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, et al. Hereditary hypertension caused by chimaeric gene duplications and ectopic expression of aldosterone synthase. *Nat Genet* 1992;**2**(1):66-74 doi: 10.1038/ng0992-66[published Online First: Epub Date]].
69. Quack I, Vonend O, Rump LC. Familial hyperaldosteronism I-III. *Horm Metab Res* 2010;**42**(6):424-8 doi: 10.1055/s-0029-1246187[published Online First: Epub Date]].
70. Stowasser M, Gordon RD. Familial hyperaldosteronism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;**78**(3):215-29
71. Stowasser M, Bachmann AW, Huggard PR, Rossetti TR, Gordon RD. Treatment of familial hyperaldosteronism type I: only partial suppression of adrenocorticotropin required to correct hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;**85**(9):3313-8 doi: 10.1210/jcem.85.9.6834[published Online First: Epub Date]].

72. Lenzini L, Rossi GP. The molecular basis of primary aldosteronism: from chimeric gene to channelopathy. *Curr Opin Pharmacol* 2015;**21**:35-42 doi: 10.1016/j.coph.2014.12.005[published Online First: Epub Date]].
73. Mulatero P. A new form of hereditary primary aldosteronism: familial hyperaldosteronism type III. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;**93**(8):2972-4 doi: 10.1210/jc.2008-1241[published Online First: Epub Date]].
74. Oki K, Plonczynski MW, Luis Lam M, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE. Potassium channel mutant KCNJ5 T158A expression in HAC-15 cells increases aldosterone synthesis. *Endocrinology* 2012;**153**(4):1774-82 doi: 10.1210/en.2011-1733[published Online First: Epub Date]].
75. Monticone S, Hattangady NG, Penton D, et al. a Novel Y152C KCNJ5 mutation responsible for familial hyperaldosteronism type III. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;**98**(11):E1861-5 doi: 10.1210/jc.2013-2428[published Online First: Epub Date]].
76. Scholl UI, Stolting G, Nelson-Williams C, et al. Recurrent gain of function mutation in calcium channel CACNA1H causes early-onset hypertension with primary aldosteronism. *Elife* 2015;**4**:e06315 doi: 10.7554/eLife.06315[published Online First: Epub Date]].
77. Korah HE, Scholl UI. An Update on Familial Hyperaldosteronism. *Horm Metab Res* 2015;**47**(13):941-6 doi: 10.1055/s-0035-1564166[published Online First: Epub Date]].
78. Johnston CI, Jose AD. Reduced Vascular Response to Angiotensin II in Secondary Hyperaldosteronism. *J Clin Invest* 1963;**42**:1411-20 doi: 10.1172/JCI104826[published Online First: Epub Date]].
79. Management of primary and secondary hyperaldosteronism. *Br Med J* 1969;**3**(5668):427-8
80. Davis JO, Hartroft PM, Titus EO, Carpenter CC, Ayers CR, Spiegel HE. The role of the renin-angiotensin system in the control of aldosterone secretion. *J Clin Invest* 1962;**41**:378-89 doi: 10.1172/JCI104492[published Online First: Epub Date]].
81. Greenberg AJ, Arboit JM, New MI, Worthen HG. Normotensive secondary hyperaldosteronism. *J Pediatr* 1966;**69**(5):719-27
82. Jansen PM, van den Born BJ, Frenkel WJ, et al. Test characteristics of the aldosterone-to-renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *J Hypertens* 2014;**32**(1):115-26 doi: 10.1097/HJH.0b013e3283656b54[published Online First: Epub Date]].
83. Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful. *Radiographics* 2005;**25 Suppl 1**:S143-58 doi: 10.1148/rg.25si055514[published Online First: Epub Date]].
84. Blumenfeld JD, Vaughan ED, Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *World J Urol* 1999;**17**(1):15-21

85. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *The lancet. Diabetes & endocrinology* 2017;**5**(9):689-99 doi: 10.1016/s2213-8587(17)30135-3[published Online First: Epub Date]].
86. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Diabetes & endocrinology* 2018;**6**(1):41-50 doi: 10.1016/S2213-8587(17)30319-4[published Online First: Epub Date]].
87. Parthasarathy HK, Menard J, White WB, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2011;**29**(5):980-90 doi: 10.1097/HJH.0b013e3283455ca5[published Online First: Epub Date]].
88. Karagiannis A, Tziomalos K, Papageorgiou A, et al. Spironolactone versus eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism. *Expert Opin Pharmacother* 2008;**9**(4):509-15 doi: 10.1517/14656566.9.4.509[published Online First: Epub Date]].
89. Riester A. SOP Primärer Hyperaldosteronismus. In: *Medizinische Klinik und Poliklinik IV EuD, Klinikum der Universität München*, ed.
90. Wolf G, Handal PJ. Aldosterone-induced sodium appetite: dose-response and specificity. *Endocrinology* 1966;**78**(6):1120-4 doi: 10.1210/endo-78-6-1120[published Online First: Epub Date]].
91. Weisinger RS, Woods SC. Aldosterone-elicited sodium appetite. *Endocrinology* 1971;**89**(2):538-44 doi: 10.1210/endo-89-2-538[published Online First: Epub Date]].
92. Funder JW. Primary aldosteronism and salt. *Pflugers Archiv : European journal of physiology* 2015;**467**(3):587-94 doi: 10.1007/s00424-014-1658-0[published Online First: Epub Date]].
93. Yu HC, Burrell LM, Black MJ, et al. Salt induces myocardial and renal fibrosis in normotensive and hypertensive rats. *Circulation* 1998;**98**(23):2621-8
94. Krause EG, Sakai RR. Richter and sodium appetite: from adrenalectomy to molecular biology. *Appetite* 2007;**49**(2):353-67 doi: 10.1016/j.appet.2007.01.015[published Online First: Epub Date]].
95. Fu Y, Vallon V. Mineralocorticoid-induced sodium appetite and renal salt retention: evidence for common signaling and effector mechanisms. *Nephron Physiol* 2014;**128**(1-2):8-16 doi: 10.1159/000368264[published Online First: Epub Date]].
96. Roitman MF, Patterson TA, Sakai RR, Bernstein IL, Figlewicz DP. Sodium depletion and aldosterone decrease dopamine transporter activity in nucleus

- accumbens but not striatum. *Am J Physiol* 1999;**276**(5):R1339-45 doi: 10.1152/ajpregu.1999.276.5.R1339[published Online First: Epub Date]].
97. Heck GL, Mierson S, DeSimone JA. Salt taste transduction occurs through an amiloride-sensitive sodium transport pathway. *Science* 1984;**223**(4634):403-5 doi: 10.1126/science.6691151[published Online First: Epub Date]].
98. Spector AC, Guagliardo NA, St John SJ. Amiloride disrupts NaCl versus KCl discrimination performance: implications for salt taste coding in rats. *J Neurosci* 1996;**16**(24):8115-22
99. Lin W, Finger TE, Rossier BC, Kinnamon SC. Epithelial Na⁺ channel subunits in rat taste cells: localization and regulation by aldosterone. *J Comp Neurol* 1999;**405**(3):406-20 doi: 10.1002/(sici)1096-9861(19990315)405:3<406::aid-cne10>3.0.co;2-f[published Online First: Epub Date]].
100. Herness MS. Aldosterone increases the amiloride-sensitivity of the rat gustatory neural response to NaCl. *Comp Biochem Physiol Comp Physiol* 1992;**103**(2):269-73 doi: 10.1016/0300-9629(92)90578-e[published Online First: Epub Date]].
101. Sakamoto T, Fujii A, Saito N, Kondo H, Ohuchi A. Alteration of amiloride-sensitive salt taste nerve responses in aldosterone/NaCl-induced hypertensive rats. *Neurosci Res* 2016;**108**:60-6 doi: 10.1016/j.neures.2016.01.007[published Online First: Epub Date]].
102. Adolf C, Schneider H, Heinrich DA, Handgriff L, Reincke M. Salt Appetite and its Effects on Cardiovascular Risk in Primary Aldosteronism. *Horm Metab Res* 2020;**52**(6):386-93 doi: 10.1055/a-1116-2407[published Online First: Epub Date]].
103. Osada K, Komai M, Bryant BP, Suzuki H, Tsunoda K, Furukawa Y. Age related decreases in neural sensitivity to NaCl in SHR-SP. *J Vet Med Sci* 2003;**65**(3):313-7
104. Ozdener H, Yee KK, Cao J, Brand JG, Teeter JH, Rawson NE. Characterization and long-term maintenance of rat taste cells in culture. *Chem Senses* 2006;**31**(3):279-90 doi: 10.1093/chemse/bjj030[published Online First: Epub Date]].
105. Adolf C, Gorge V, Heinrich DA, et al. Altered Taste Perception for Sodium Chloride in Patients With Primary Aldosteronism: A Prospective Cohort Study. *Hypertension* 2021;**77**(4):1332-40 doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16440[published Online First: Epub Date]].
106. Eidgenossenschaft S, BLV EDdIBfLuV. Secondary 2017. <http://www.naerwertdaten.ch>.
107. Göhring P. Einsenderhandbuch Verfahrensliste, Allgemeiner Teil. In: Campus Innenstadt IfL, Klinikum der Universität München, ed.

108. Staessen JA, Li Y, Hara A, Asayama K, Dolan E, O'Brien E. Blood Pressure Measurement Anno 2016. *Am J Hypertens* 2017;**30**(5):453-63 doi: 10.1093/ajh/hpw148[published Online First: Epub Date]].
109. Heinrich DA, Adolf C, Rump LC, et al. Primary aldosteronism: key characteristics at diagnosis: a trend toward milder forms. *Eur J Endocrinol* 2018;**178**(6):605-11 doi: 10.1530/EJE-17-0978[published Online First: Epub Date]].
110. Funder J. Primary aldosteronism: Treatment of the disease, and new therapeutic approaches. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020;**34**(2):101368 doi: 10.1016/j.beem.2019.101368[published Online First: Epub Date]].
111. Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Sodium Intake and All-Cause Mortality Over 20 Years in the Trials of Hypertension Prevention. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;**68**(15):1609-17 doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.745[published Online First: Epub Date]].
112. Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Lower levels of sodium intake and reduced cardiovascular risk. *Circulation* 2014;**129**(9):981-9 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006032[published Online First: Epub Date]].
113. Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, Elliott P. Salt intakes around the world: implications for public health. *Int J Epidemiol* 2009;**38**(3):791-813 doi: 10.1093/ije/dyp139[published Online First: Epub Date]].
114. Mattes RD, Donnelly D. Relative contributions of dietary sodium sources. *J Am Coll Nutr* 1991;**10**(4):383-93 doi: 10.1080/07315724.1991.10718167[published Online First: Epub Date]].
115. Geerling JC, Loewy AD. Central regulation of sodium appetite. *Exp Physiol* 2008;**93**(2):177-209 doi: 10.1113/expphysiol.2007.039891[published Online First: Epub Date]].
116. Chandrashekar J, Kuhn C, Oka Y, et al. The cells and peripheral representation of sodium taste in mice. *Nature* 2010;**464**(7286):297-301 doi: 10.1038/nature08783[published Online First: Epub Date]].
117. Mills KT, Chen J, Yang W, et al. Sodium Excretion and the Risk of Cardiovascular Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA* 2016;**315**(20):2200-10 doi: 10.1001/jama.2016.4447[published Online First: Epub Date]].
118. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011;**378**(9789):380-2 doi: 10.1016/S0140-6736(11)61174-4[published Online First: Epub Date]].
119. Ochs HR, Greenblatt DJ, Bodem G, Smith TW. Spironolactone. *Am Heart J* 1978;**96**(3):389-400 doi: 10.1016/0002-8703(78)90052-2[published Online First: Epub Date]].

120. Geerling JC, Loewy AD. Aldosterone-sensitive neurons in the nucleus of the solitary tract: efferent projections. *J Comp Neurol* 2006;**497**(2):223-50 doi: 10.1002/cne.20993[published Online First: Epub Date]].
121. Hamilton RB, Norgren R. Central projections of gustatory nerves in the rat. *J Comp Neurol* 1984;**222**(4):560-77 doi: 10.1002/cne.902220408[published Online First: Epub Date]].
122. Sakai RR, Nicolaidis S, Epstein AN. Salt appetite is suppressed by interference with angiotensin II and aldosterone. *Am J Physiol* 1986;**251**(4 Pt 2):R762-8 doi: 10.1152/ajpregu.1986.251.4.R762[published Online First: Epub Date]].
123. Kopp C, Linz P, Dahlmann A, et al. ²³Na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension* 2013;**61**(3):635-40 doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00566[published Online First: Epub Date]].
124. Dahl LK. Salt intake and salt need. *N Engl J Med* 1958;**258**(23):1152-7 contd doi: 10.1056/NEJM195806052582305[published Online First: Epub Date]].

8. Anhang

8.1. Fragebogen zum 24-Stunden Ernährungsprotokoll

24-Stunden Ernährungsprotokoll

Probanden ID: _____

Interviewer ID: _____

Datum des Interviews: _____

Datum des Protokollierten Tages: _____ Tag: Mo / Di / Mi / Do / Fr /
Sa / So

Maße: Größe: _____ Gewicht: _____

Geschlecht: männlich weiblich

Sind Sie in Ihrem Haushalt die hauptverantwortliche Person bei der Planung und
Zubereitung von Mahlzeiten? Ja nein unbekannt

nicht sicher

Familienstand: alleinlebend in Partnerschaft lebend

geschieden verwitwet verheiratet

Schulabschluss: Hauptschule Realschule Gymnasium

FOS/BOS

Schuljahre: _____

Tätigkeit: Student/Auszubildender berufstätig

Hausfrau/Hausmann Rentner

24-Stunden Ernährungsprotokoll Teil 2

Einführung:

Dieser Teil des Interviews soll uns helfen herauszufinden, was Sie am Vortag gegessen haben. Bitte erinnern Sie sich an alles, was Sie am Vortag zu sich genommen haben einschließlich Getränke, Snacks, Gewürze und z.B. Salatdressings.

Es gibt hier kein „richtig“ oder „falsch“. Uns ist nur eine detaillierte Angabe über Ihren Lebensmittelkonsum wichtig. Sollten Sie keine weiteren Fragen haben, geht es direkt los!

Interview

Schritt 1: Ernährungsprotokoll

(Im beiliegenden Ernährungsprotokoll sollen alle Lebensmittel und Getränke, die am Vortag konsumiert wurden, notiert werden)

Bitte nennen Sie mir alles, was Sie gestern über den gesamten Tag von gestern 6.00 Uhr bis heute Morgen 6.00 Uhr zu sich genommen haben. Einschließlich allem was Sie außer Haus gegessen oder getrunken haben, auch Snacks.

(Während der Auflistung nicht unterbrechen)

(Wenn der Proband stoppt, fragen): **Noch etwas anderes?**

Nun werde ich Sie nach mehr Details über Ihre Mahlzeiten, die wir gerade notiert haben, fragen. Ich möchte Sie bitten mir immer „wann“, „zu welchem Zeitpunkt/Gelegenheit“, „wie viel“ und „wo“ Sie die Lebensmittel konsumiert haben mitzuteilen.

Wenn ich Sie nach der Menge frage, können Sie diese Maßangaben und Bilder für die Größe und Menge der Lebensmittel bzw. Mahlzeiten nutzen. Wenn Ihnen noch etwas anderes einfällt, was Sie vorher vergessen haben, berichten Sie mir dies bitte gleich.

Schritt 2:

- a) „Produkt 1“ **Zu welchem Zeitpunkt haben Sie dieses Lebensmittel gegessen / getrunken?**

(Spalte 1 a)

b) Zu welcher Gelegenheit haben Sie „Produkt 1“ gegessen/getrunken?

(Spalte 1 b)

Schritt 3: (Spalte 3; Mengenangabe)

Wie viel haben Sie von „Produkt 1“ gegessen / getrunken?

Schritt 4: Rückfragen zu Produkt 1

a) Haben Sie zusätzlich zu „Produkt 1“ etwas gegessen / getrunken?

(wenn ja, streichen Sie entsprechendes aus dem Ernährungsprotokoll und tragen es in der Spalte 2 a ein)

b) Aus was wurde „Produkt 1“, das Sie verzehrt haben hergestellt?

Welche Zutaten waren in dem Gericht / dem Getränk? (Spalte 2b)

Fehlen noch andere Zutaten? (wenn ja) Welche waren es?

(Ebenfalls nach Marken/Hersteller fragen)

Schritt 5: (Spalte 4; fakultativ falls nicht zu Hause gegessen)

Wo haben Sie „Produkt 1“ gekauft und verzehrt?

Schritt 6:

(Gehen Sie zum nächsten Lebensmittel aus der Liste. Wenn alle abgeschlossen sind, gehen Sie zu Schritt 7)

Hatten Sie „Produkt 1“ mit „Produkt 2“ zu sich genommen oder war es eine andere Zeit / Ort?

(Selber Zeitpunkt -> gehen Sie zu Schritt 3) (anderer Zeitpunkt -> gehen Sie zu Schritt 2)

Schritt 7:

Jetzt sprechen wir noch einmal durch, ob wir alles notiert haben und ob Snacks zwischen den Mahlzeiten ggf. noch fehlen?

a) Was war das erste, das Sie nach dem Aufstehen zu sich genommen haben?

(Uhrzeit? Anlass)

b) Um (Zeitpunkt) zum (Gelegenheit) haben Sie (Produkt) zu sich genommen, noch irgendetwas anderes dazu?

- c) **Hatten Sie irgendwas zu essen oder zu trinken zwischen (Gelegenheit) und der (nächste Gelegenheit)? Hatten Sie vielleicht Obst, eine Nachspeise / Snack oder Getränke zwischendurch?**

(Wiederholen Sie 7b und 7c für jedes Nahrungsmittel. Für das letzte Nahrungsmittel gehen Sie zu 7d)

- d) **Hatten Sie irgendetwas zu essen oder zu trinken nach (letzter Gelegenheit) und vor heute Morgen um 6 Uhr?**

- e) **Hatten Sie irgendetwas zu essen oder zu trinken zwischen Mitternacht und bevor Sie heute aufgewacht sind?**

Zuletzt würde ich Sie noch einmal bitten über den vergangenen Tag nachzudenken. Sollte Ihnen dabei etwas einfallen, was Sie zuvor vergessen haben, bitte ich Sie mir dies mitzuteilen. Hierzu zählen auch Dinge, die Sie gegessen oder getrunken haben während Sie gekocht haben.

Schritt 8:

Die verzehrte Menge die Sie gestern gegessen haben war

- (1) **Die normale Menge**
- (2) **weniger als normal -> weiter zu 8a**
- (3) **Mehr als normal -> weiter zu 8b**

8. A) Was war der Hauptgrund warum Sie gestern weniger als normal gegessen haben

- (1) Krankheit
- (2) Unterwegs
- (3) Im Urlaub
- (4) Spezielle Veranstaltung
- (5) Gestresst
- (6) gelangweilt
- (7) Auf Diät
- (8) Nicht hungrig
- (9) Ein anderer Grund: _____

8. B) Was war der Hauptgrund warum Sie gestern mehr als normal gegessen haben

- a. Auf Reisen
- b. Spezielle Veranstaltung
- c. Sehr hungrig
- d. Gestresst
- e. Gelangweilt
- f. Ein anderer Grund: _____

9. Wie würden Sie Ihre aktuelle Ernährung beschreiben

- a. Keine spezielle Ernährung
- b. Vegetarisch
- c. Vegan
- d. Andere:

Herzlichen Dank für Ihre Zeit!

8.2. Laboranalysen

8.2.1 Blutanalysen

Aus den Blutproben wurden folgende Werte bestimmt:

- Natrium (mmol/l); Referenzwerte: 135-145 mmol/l
- Kalium (mmol/l); Referenzwerte: 3,5-5,0 mmol/l
- GFR (ml/min); Referenzwerte: ≥ 90 ml/min
- Kreatinin (mg/dl); Referenzwerte: Frauen: 0,5-1,0 mg/dl, Männer: 0,5-1,2 mg/dl
- Harnstoff (mg/dl); Referenzwerte: 13-49 mg/dl
- Albumin (g/dl); Referenzwerte: 3,5-5,2 g/dl
- Calcium (mmol/l); Referenzwerte: 2,10-2,55 mmol/l
- Triglyceride (mg/dl); Referenzwerte: 50-200 mg/dl
- HDL (mg/dl); Referenzwerte: 35-75 mg/dl
- LDL (mg/dl); Referenzwerte: 60-170 mg/dl

- Cholesterin (mg/dl); Referenzwerte: 120-220 mg/dl
- GOT (U/l), (37°); Referenzwerte: Frauen: ≤35 U/l, Männer: ≤50 U/l
- GPT (U/l), (37°); Referenzwerte: Frauen: ≤35 U/l, Männer: ≤50 U/l
- Gamma-GT (U/l), (37°); Referenzwerte: Frauen ≤40 U/l, Männer ≤60 U/l
- TSH (μU/ml); Referenzwerte: 0,27-4,20 μU/ml
- fT3 (pg/ml); Referenzwerte: 2,0-4,4 pg/ml
- fT4 (ng/ml); Referenzwerte: 0,9-1,7
- Blutbild
 - Erythrozyten (T/l); Referenzwerte: Frauen: 3,96-5,16 T/l, Männer: 4,54-5,77 T/l
 - Leukozyten (G/l); Referenzwerte: Frauen: 4,0-10,4 G/l, Männer: 3,9-9,8 G/l
 - Hämoglobin (g/dl); Referenzwerte: Frauen: 11,5-15,4 g/dl, Männer: 13,5-17,5 g/dl
 - Hämatokrit (l/l); Referenzwerte: Frauen: 0,346-0,453, Männer: 0,396-0,506
 - MCV (fl); Referenzwerte: 80,0-95,5 fl
 - MCH (pg); Referenzwerte: Frauen: 26,1-32,6 pg, Männer: 27,6-32,8 pg
 - MCHC (g/dl); Referenzwerte: Frauen: 31,9-35,5 g/dl, Männer: 32,8-36,6 g/dl
 - Thrombozyten (G/l); Referenzwerte: Frauen: 176-391 G/l, Männer: 146-328 G/l
- HbA1c (%); Referenzwerte: 4,0-6,0%
- intaktes Parathormon (pg/ml); Referenzwerte: 15,0-65,0 pg/ml
- Aldosteron (pg/ml); Referenzwerte: <353,0 pg/ml
- Renin (mU/l); Referenzwerte: 2,8-46,1 mU/l
- Aldosteron/Renin-Quotient (ng/mU); Referenzwerte: <12,0 ng/mU

8.2.2 Urinalysen

In der Urinprobe wurden laborchemisch folgende Werte bestimmt:

- Natrium (mmol/l)
- Natrium/Kreatinin (mmol/gCrea); Referenzwerte: 33,0-133,0 mmol/gCrea
- Kalium (mmol/l)

- Kalium/Kreatinin (mmol/gCrea); Referenzwerte: 20,0-67,0 mmol/gCrea
- Kreatinin (mg/dl); Referenzwerte: 30-220 mg/dl
- Harnstoff (g/l); Referenzwerte: 17-36 g/l
- Albumin (mg/dl); Referenzwert: $\leq 2,0$ mg/dl
- Albumin/Kreatinin (mg/gCrea); Referenzwerte: $\leq 20,0$ mg/gCrea
- Gesamteiweiß (mg/dl); Referenzwerte: $\leq 15,0$ mg/dl
- Gesamteiweiß/Kreatinin (mg/gCrea); Referenzwerte: ≤ 100 mg/gCrea

9. Danksagung

Meine Dankbarkeit gilt vor allem meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Martin Reincke für die hervorragende Betreuung und wissenschaftlichen Anregungen während meiner gesamten Promotionszeit. Seine große Fachkompetenz sowie sein freundlicher Umgang haben mich sehr beeindruckt. Besonders bedanken möchte ich mich, dass ich durch ihn die Möglichkeit bekommen habe, an verschiedenen wissenschaftlichen Kongressen teilzunehmen, meine Arbeit zu präsentieren und viele Erfahrungen sammeln zu können.

Ebenso möchte ich einen großen Dank an meinen Betreuer Dr. med. Christian Adolf für seine vorbildliche Betreuung aussprechen. Er war während der gesamten Zeit stets für mich ansprechbar und hat mir durch seine Geduld und Planung in dem Gelingen dieser Arbeit sehr geholfen. Besonders möchte ich ihm danken für die großartige Hilfe und Unterstützung in der Datenauswertung und statistische Analyse, durch die er einen großen Teil zu dieser Arbeit beigetragen hat.

Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. med. Daniel Heinrich sowie den Mitgliedern des Arbeitskreises des Conn-Registers, vor allem bei Lisa Sturm und Nina Heger, sowie dem Team der Endokrinologischen Ambulanz bedanken, für die Unterstützung bei der Organisation, der Planung und Sammlung der Daten. Die angenehme Atmosphäre und der tolle Umgang miteinander haben mich sehr beeindruckt und mich schnell als Teil des Teams fühlen lassen.

Ferner bedanke ich mich bei Herrn Martin Bidlingmaier und dem Endokrinologischen Labor des Klinikums der Universität München sowie dem Zentrallabor für die Auswertung der Laborproben. Ich bedanke mich bei allen Mitarbeitern des Klinikums der Universität München und allen Freiwilligen, die sich als Probanden zur Verfügung gestellt haben.

Besonders möchte ich mich auch bei meiner Familie, meinem Partner und meinen Freunden für die Unterstützung und Anregungen während meiner Promotions- und gesamten Studienzeit bedanken.

10. Lebenslauf

27.08.1992 Geburt in Ravensburg

Schulische Ausbildung:

1999-2003 Grundschule Buchholz
2003-2012 Bischöfliches Cusanus Gymnasium Koblenz
allgemeine Hochschulreife

Studium:

10/2013-05/2020 Studium der Humanmedizin
Ludwig-Maximilians-Universität München
08/2015 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
04/2019 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
05/2020 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Praktische Tätigkeiten:

04/2012-06/2013 Bundesfreiwilligendienst im Rettungsdienst
Malteser Hilfsdienst gGmbH, Koblenz
05/2019-09/2019 Praktisches Jahr, Tertial für Innere Medizin
Klinikum der Universität München
09/2019-12/2019 Praktisches Jahr, Tertial für Chirurgie
Kantonsspital Olten, Schweiz
12/2019-04/2020 Praktisches Jahr, Tertial für Gynäkologie und
Geburtshilfe, Klinikum Dritter Orden, München
seit August 2020 Assistenzärztin in der Inneren Medizin,
Medizinische Klinik I, Kreisklinik Ebersberg

Publikationen:

- Patients With Primary Aldosteronism Respond to Unilateral Adrenalectomy With Long-Term Reduction in Salt Intake
Adolf C, Heinrich DA, Holler F, Lechner B, Nirschl N, Sturm L, Görge V, Riester A, Williams TA, Treitl M, Ladurner R, Beuschlein F, Reincke M
J Clin Endocrinol Metab. 2020 Mar 1;105(3):e484-e493. doi: 10.1210/clinem/dgz051.
- Safety of medical adjustment and confirmatory testing in the diagnostic work up of primary aldosteronism
Heinrich DA, Adolf C, Quinckler M, Holler F, Lechner B, Nirschl N, Sturm L, Görge V, Beuschlein F, Reincke M
Eur J Endocrinol. 2019 Oct;181(4):421-428. doi: 10.1530/EJE-19-0138.
- Altered Taste Perception for Sodium Chloride in Patients With Primary Aldosteronism: A Prospective Cohort Study
Adolf C, Görge V, Heinrich DA, Hoster E, Schneider H, Handgriff L, Künzel H, Sturm L, Beuschlein F, Reincke M
Hypertension. 2021;77:1332–1340
10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16440. Epub 2021 Mar 1.

Kongressbeiträge

- Taste perception of Salt in patients with primary aldosteronism
Deutsche Nebennierenkonferenz, Frankfurt am Main, Februar 2018
- Quantification of Sodium uptake and taste perception of salt in patients with primary aldosteronism
YARE Kongress, Berlin, Oktober 2017

München, den 01.07.2021

Veronika Görge

11. Eidesstattliche Versicherung

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

Quantifizierung der Natriumaufnahme und Geschmackswahrnehmung von Kochsalz bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus

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

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

München, den 01.07.2021

Veronika Görge