

Aus der Klinik für Nephrologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ. Prof. Dr. med. L. C. Rump

**Biochemisches und klinisches Outcome nach Adrenalektomie
bei Patienten mit primären Hyperaldosteronismus**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Fenna Romina Post

2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. L. Christian Rump

Zweitgutachter/in: PD Dr. med. Lars Schimmöller

Für meine Eltern

Zusammenfassung

Einleitung:

Beim primären Hyperaldosteronismus handelt es sich um eine Erkrankung, die durch eine vollständige oder teilweise, autonome (Renin-Angiotensin-unabhängige) Aldosteronproduktion gekennzeichnet ist (1).

Die Bedeutung des primären Hyperaldosteronismus (PHA) wurde lange Zeit als endokrine Ursache einer oftmals schweren, therapieresistenten Hypertonie unterschätzt. Nach heutigem Kenntnisstand stellt der PHA, mit einem Anteil von 3-15% (7-10), die häufigste sekundäre und kausal therapierbare Hypertonieform dar. Bei ca. 1/3 dieser Patienten liegt ursächlich ein unilaterales Aldosteron-produzierendes Adenom (APA) vor, dessen Therapie der Wahl die unilaterale Adrenalektomie ist (10,14,16)..

Ziel der Studie war die Evaluation der Adrenalektomie als kausale Therapie bei Patienten mit PHA und APA, insbesondere hinsichtlich des Blutdruckprofils, des Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ) sowie der Albumin/Kreatinin- Ratio (ACR) im Urin.

Material und Methoden:

Es wurden die Daten von 32 Patienten vor und ca. ein Jahr nach der Adrenalektomie untersucht. Die Patienten wiesen präoperativ einen PHA aufgrund eines hormonaktiven unilateralen Adenoms auf und erhielten im Zeitraum von 2008-2014 eine Adrenalektomie am UKD.

Zur statistischen Auswertung der Studienhypothesen wurde der Wilcoxon Test für nicht normalverteilte Stichproben angewendet, $p = < 0,05$. Für metrische Daten wurde der Mittelwert $\pm$ Standardabweichung sowie die Spanne (Range) angegeben.

Ergebnisse:

Als Resultat der Adrenalektomie konnte bei allen Patienten eine statistisch hoch signifikante Verbesserung des Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ), $p = < 0,01$ nachgewiesen werden. Obwohl nahezu alle Patienten eine deutliche

Verbesserung des Blutdruckprofils (systolisch $p=0,15$, diastolisch $p=0,52$), des ACRs ($p=0,20$) sowie weiterer Parameter aufwiesen, konnte hierfür keine statistische Signifikanz ermittelt werden. Die durchschnittliche Anzahl der benötigten Antihypertensiva verringerte sich von präoperativ 3,38 Medikamente pro Patient auf 1,72 zum Zeitpunkt des Follow-Up. In 31,3% der Fälle konnte komplett auf eine antihypertensive Therapie verzichtet werden. Des Weiteren kam es im untersuchten Patientenkollektiv weder bezüglich der systolischen Werte ($p=0,152$) noch bezüglich der diastolischen Werte ($p=0,529$) zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des Smoothness Index in der 24-Stunden Blutdruckmessung ($n=13$) nach der Adrenalektomie.

Schlussfolgerung:

Die Adrenalektomie stellt für Patienten mit einem primären Hyperaldosteronismus (PHA) und einem unilateralem, Aldosteron-produzierendem Adenom (APA) eine wichtige kausale Therapieoption dar.

Abstract

Introduction:

Primary hyperaldosteronism (PHA) is caused by an autonomous, excessive production of aldosterone (1). The importance and prevalence of primary hyperaldosteronism among patients with severe hypertension was underestimated for decades. It is now considered the most common cause of secondary hypertension with a prevalence of 3-15 % (7-10) among hypertensive patients. It can be surgically cured or treated medically with a mineralocorticoid receptor (MR) antagonist. In 1/3 the underlying cause is an unilateral aldosterone-producing adenoma (APA) that can be surgically cured by performing an unilateral adrenalectomy (10,14,16). The aim of this study was to evaluate the outcome after adrenalectomy as a causal therapy in patients with PHA and APA particularly regarding blood pressure profiles, aldosterone-to-renin ratio (ARR) and albumin-creatinine ratio (ACR) in urine.

Methods:

We analysed biochemical and clinical data from thirty-two patients with PHA and APA before and approximately 1 year after unilateral adrenalectomy performed at university hospital in Düsseldorf between 2008-2014. All evaluated parameters were expressed as mean $\pm$ SD. For paired data and for non-normally distributed variables we used Wilcoxon test. A p value $<0,05$ was considered as statistically significant

Results:

The aldosterone-to-renin ratio significantly improved in all patients after adrenalectomy ($p = <0,01$). Although blood pressure profiles (systolic $p = 0,15$, diastolic $p = 0,52$), the ACR ($p = 0,20$) and other biochemical parameters improved in nearly all patients no statistical significance could be determined. The number

of antihypertensive medication decreased from 3,38 per person (range 1-8) pre-operatively to 1,72 per person (range 0-5) 31,3 % of the patients were able to eliminate all of their antihypertensive medication 1 year after adrenalectomy. Regarding the smoothness Index calculated from a 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (n= 13) no statistically improvement could be observed after adrenalectomy (systolic $p = 0,152$; diastolic $p = 0,529$)

Conclusion:

For patients with PHA and APA unilateral adrenalectomy should be considered as a causal therapy.

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme Hemmer
ACTH	Adrenocortikotropes Hormon
AKR	Albumin-Kreatinin-Ratio
ANIF	Allgemeine nephrologische Ambulanz
APA	Aldosteron-produzierendes Nebennierenrindenadenom
ARQ	Aldosteron-Renin-Quotient
ARS	Aldosteronoma Resolution-Score
AT1 Antag	Angiotensin-1-Antagonisten
ATP1A1	Untereinheit der Na^+/K^+ -ATPase
ATP2B3	Untereinheit der Ca^{2+} -ATPase
BM	Body Mass Index
bzw	beziehungsweise
ca.	circa
CACNA1D	Kalziumkanal
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
et al.	lateinisch: und andere
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GSH	Glukokortikoidsupprimierbarer Hyperaldosteronismus
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
i.d.R.	in der Regel

IHA	Idiopathische bilaterale Nebennierenrindenhyperplasie
inkl.	Inklusive
i.S	im Serum
i. U.	im Urin
KCNJ5	Kaliumkanal
KHK	Koronare Herzkrankheit
LV-Hypertrophie	Linksventrikuläre Hypertrophie
MR. Antag.	Mineralokortikoidrezeptorantagonisten
M	Mittelwert
MRT	Magnetresonanztomographie
NNVBE	Nebennierenvenenblutentnahme
n	number (Anzahl)
Nr.	Nummer
NSAID	Nichtsteroidales Antirheumatikum
o.	Oder
o. g.	oben genanntem
OP	Operation
PHA	Primärer Hyperaldosteronismus
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SI	Smoothness Index
SD	Standardabweichung
V. a.	Verdacht auf
v. a.	vor allem
V. cava inferior	Vena cava inferior
vs.	Versus
z. A.	zum Ausschluss
z. B.	zum Beispiel

z.T.

zum Teil

Inhalt

1	Einleitung.....	1
1.1	Einführung	1
1.1.1	Definition des primären Hyperaldosteronismus	1
1.1.2	Bedeutung und Prävalenz des primären Hyperaldosteronismus.	1
1.2	Formen des primären Hyperaldosteronismus	2
1.3	Effekte des Aldosterons	5
1.3.1	Effekte auf die Niere	6
1.3.2	Effekte auf das kardiovaskuläre System	7
1.4	Klinik	8
1.5	Screening	9
1.5.1	Indikation.....	9
1.5.2	Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ).....	11
1.5.3	Einflussfaktoren auf den ARQ	12
1.6	Diagnostik.....	15
1.6.1	Bestätigungstests.....	15
1.6.2	Bildgebung	18
1.6.3	Nebennierenvenenblutentnahme (NNVBE).....	22
1.6.4	Genetische Untersuchung.....	24
1.7	Therapie	24
1.7.1	Adrenalektomie	24
1.7.2	Medikamentöse Therapie.....	26
2	Material und Methoden	29
2.1	Patienten und Material.....	29
2.1.1	Ethikvotum	29
2.1.2	Einschlusskriterien	29
2.1.3	Ausschlusskriterien	30
2.1.4	Patientendaten	30
2.1.5	Material	31
2.2	Statistische Auswertung	33
3	Ergebnisse.....	35

3.1	Deskriptive Statistik	35
3.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	35
3.1.2	Lokalisation und Größe der Nebennierenrindenadenome	36
3.1.3	Präoperative Kaliumwerte und Nierenfunktion	36
3.1.4	Präoperativer Aldosteron-Renin-Quotient	39
3.1.5	Präoperativer Praxis Blutdruck.....	41
3.1.6	Präoperative antihypertensive Medikation.....	42
3.1.7	Präoperative Urinanalyse	42
3.1.8	Zusammenfassung präoperative Laborparameter.....	43
3.1.9	Kaliumwerte und eGFR nach Adrenalektomie.....	44
3.1.10	Follow-Up Aldosteron-Renin-Quotient.....	48
3.1.11	Follow-Up Praxis Blutdruck	51
3.1.12	24- Stunden-Blutdruckprofil inkl. Smoothness Index	52
3.1.13	Antihypertensive Medikation zum Zeitpunkt der Follow-Up Untersuchung	54
3.1.14	Follow-Up Urinanalyse	55
3.1.15	Abnahme der Albumin-Kreatinin-Ratio	56
3.1.16	Zusammenfassung Laborparameter im Blut Initial / Follow- Up 58	
4	Diskussion	59
5	Literaturverzeichnis.....	68
6	Danksagung	76

1 Einleitung

1.1 Einführung

1.1.1 Definition des primären Hyperaldosteronismus

Beim primären Hyperaldosteronismus handelt es sich um eine Erkrankung, die durch eine vollständige oder teilweise, autonome (Renin-Angiotensin-unabhängige) Aldosteronproduktion gekennzeichnet ist (1). Die Erstbeschreibung des Krankheitsbildes erfolgte 1955 durch den Endokrinologen Jerome Conn anhand des Falles einer 34-Jährigen Patientin mit einem Aldosteron- produzierenden Nebennierenrindenadenoms. Die Patientin präsentierte sich mit Muskelspasmen und Lähmungen sowie der (klassischen) Trias aus ausgeprägter Hypertonie, Hypokaliämie und metabolischer Alkalose (2,3). Aufgrund der Erstbeschreibung durch Conn spricht man beim primären Hyperaldosteronismus synonym auch vom „Conn-Syndrom“.

1.1.2 Bedeutung und Prävalenz des primären Hyperaldosteronismus

Bluthochdruck ist einer der häufigsten Erkrankungen in den westlichen Industrienationen und ein Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Prävalenz der Hypertonie stetig an und „erreicht fast 50% bei den über 50-Jährigen in Deutschland“ (4,5). Neben der essentiellen Hypertonie, die in der Mehrzahl der Fälle vorliegt, leiden schätzungsweise bis zu 20% aller Hypertoniker an einer sekundären Hypertonieformen (6), die u.a. genetisch bedingt oder auf Störungen des renalen oder endokrinen Systems zurückzuführen sind. Die Abgrenzung der sekundären von der

primären Hypertonie ist essentiell, da sekundäre Hypertonieformen oftmals einer spezifischen Therapie bedürfen. Die häufigste sekundäre Hypertonieform stellt nach heutigem Kenntnisstand der primäre Hyperaldosteronismus dar, mit einem Anteil von 3-15% (7-10) aller Hypertoniker und einem Anteil von bis zu 20 % bei Patienten mit einer therapieresistenten Hypertonie (11). Die Bedeutung des primären Hyperaldosteronismus wurde lange Zeit, aufgrund der fehlerhaften Annahme, dass eine laborchemische Hypokaliämie eine unabdingbare Voraussetzung für die Diagnosestellung darstellte, unterschätzt (12). Seit dem weitläufigen Einsatz des Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ) als Screeningverfahren bei hypertensiven Patienten kam es zu einer 5-15 fach erhöhten Anzahl der Diagnosestellung des primären Hyperaldosteronismus (13).

1.2 Formen des primären Hyperaldosteronismus

Um eine optimale, leitliniengerechte Therapie eines gesicherten primären Hyperaldosteronismus gewährleisten zu können, ist die frühe Identifikation der Ursache zwingend notwendig (1,13-15). Die beiden häufigsten Formen sind die bilaterale Nebennierenrindenhyperplasie (IHA) mit ca. 60-70 % und das unilaterale Nebennierenrindenadenom (APA) mit ca. 20-30 % aller Patienten (10,14,16). Eine bilaterale Hyperplasie geht oftmals, aufgrund der moderat erhöhten Aldosteronproduktion, mit einer mildereren Klinik einher u.a. seltenere und geringer ausgeprägte Hypokaliämien (17). Diese Patienten reagieren klassischerweise sensitiv auf bereits geringe Veränderungen im Angiotensin-II- Spiegel mit einer erhöhten Aldosteronfreisetzung (18). Diagnostisch kann man sich diese Tatsache z.B. beim „Posture-Stimulationstest“ zu Nutzen machen (18). Die zweithäufigste Form ist das Aldosteron-produzierende unilaterale Adenom, dass bei ca. 1/3 der Patienten nachweisbar ist (14). In einer Studie an 474 Patienten mit einem Aldosteron- produzierenden unilateralen Adenoms konnten in der histologischen Untersuchung des entnommenen Nebennierenpakets bei > 50% der Patienten somatische Mutationen nachgewiesen werden (19). Mit 38% trat eine heterozygote Mutation im Kaliumkanal KCNJ5 am häufigsten in

Erscheinung, gefolgt von einer Mutation im spannungsgesteuerten Kalziumkanal CACNA1D (9,3 %), einer Mutation in einer Untereinheit der Na⁺ / K⁺- ATPase ATP1A1 (5,3 %) und einer Mutation in einer Untereinheit der CA²⁺ - ATPase ATP2B3 (1,7 %) (19). Als Folge der Mutation im Kaliumkanal KCNJ5 kommt es zu einer übermäßigen Depolarisation der Aldosteron- produzierenden Zellen in den Nebennieren und einer Öffnung der spannungsabhängigen Kalziumkanäle (20). Der resultierende Kalziumeinstrom wirkt in der Zelle als Stimulus für die Aldosteronproduktion und Proliferation (20). In einer Multizenter-Studie an 481 Patienten mit einer Aldosteron- produzierenden Läsion und einem bestätigten primären Hyperaldosteronismus (351 Patienten, 73 %) oder einer nicht-weiter klassifizierten Nebennierenrindenläsion (130 Patienten, 27 %) konnte eine ähnliche Häufigkeit der KCNJ5-Mutation beobachtet werden (21). In diesem Fall wiesen 47 % der Patienten eine KCNJ5-Mutation auf, wobei Frauen deutlich häufiger als Männer (63 % vs. 24 %) davon betroffen waren (21).

Seltenere Ursachen eines primären Hyperaldosteronismus sind hereditäre Formen (familiärer Hyperaldosteronismus Typ I-IV), eine unilaterale Hyperplasie, ein Aldosteron- produzierendes Karzinom sowie ein ektopter Aldosteron- produzierender Tumor (1,26). Eine hereditäre Form liegt in < 1 % der Fälle als Ursache der Erkrankung vor (1). Man unterscheidet 4 unterschiedliche Typen des familiären Hyperaldosteronismus (1). Bei dem autosomal-dominant vererbten familiären Hyperaldosteronismus Typ I kommt es durch die Bildung eines Hybridgens zu einer ACTH-abhängigen Aldosteronproduktion (1,22). Die Entstehung des Hybridgens beruht auf einem Austausch von Genmaterial zwischen dem Gen für die ACTH-abhängige 11-Beta Hydroxylase (CYP11B1) und dem Gen für die Angiotensin-II-abhängige Aldosteronsynthase (CYP11B2) (22). Die klinische Präsentation ist oftmals durch eine bereits im Kindes- oder Jugendalter einsetzende schwere Hypertonie gekennzeichnet, kann sich aber äußerst variabel darstellen (1). Therapeutisch erfolgt bei dieser Form durch die Gabe eines niedrig dosierten Glukokortikoids wie z.B. Dexamethason eine Suppression der ACTH-Ausschüttung und damit der Aldosteronkonzentration im Serum (1). In der Literatur wird für diese Form auch der Begriff „Glukokortikoid- supprimierter Hyperaldosteronismus (GSH)“ verwendet. Der familiäre Hyperaldosteronismus Typ II betrifft v.a. junge Erwachsene (1). Die, der Erkrankung zugrunde

liegende Genmutation wurde erst kürzlich erforscht. Demnach ist eine Mutation im CLCN2-Gen, das für einen spannungsabhängigen Chloridkanal kodiert, für den familiären Hyperaldosteronismus Typ II verantwortlich (23). Durch eine erhöhte Öffnungswahrscheinlichkeit dieses Kanals kommt es über eine Depolarisation der Glomerulosazellen im letzten Schritt zu einer übermäßigen Aldosteronexpression (23). Klinisch lässt sich der familiäre Hyperaldosteronismus II nicht vom Typ I unterscheiden (17). Anders als beim Typ I lässt sich diese Form nicht durch eine Glukokortikoidgabe supprimieren (1,17). Seit einigen Jahren unterscheidet man zusätzlich eine dritte Form des familiären Hyperaldosteronismus. Diese Form wurde erstmals anhand des Falles einer Familie beschrieben, in der die Kinder an einer schweren Hypertonie litten, die mit massiv erhöhten Plasma-Aldosteronkonzentrationen einherging (15). Bei Betroffenen, die an einem familiären Hyperaldosteronismus Typ III leiden, liegt eine Mutation im Kaliumkanal KCNJ5 vor (15). Als Folge der Mutation im Kaliumkanal KCNJ5 kommt es, wie bereits beschrieben, zu einer übermäßigen Depolarisation der Aldosteronproduzierenden Zellen in den Nebennieren und einer Öffnung der spannungsabhängigen Kalziumkanäle. Der resultierende Kalziumeinstrom wirkt in der Zelle als Stimulus für die Aldosteronproduktion und Proliferation (20,24). Die Gabe von Glukokortikoiden führte bei den betroffenen Kindern zu einer Verdopplung der Ausgangsaldosteronwerte im Serum (25). Im Jahr 2015 wurde erstmals eine weitere Form des familiären Hyperaldosteronismus von Scholl et al. beschrieben. Bei dieser Form, dem familiären Hyperaldosteronismus Typ IV, liegen heterozygote „Gain-of-function“ Mutationen im CACNA1H-Gen, das für einen T-Typ-Kalziumkanal kodiert, vor (26). Durch die Mutationen in diesem Kanal kommt es zu einem gesteigerten Kalziumeinstrom in die Zellen, und daraus resultierend zu einer gesteigerten Aldosteronsynthese. Betroffene werden i.d.R. bereits im frühen Kindes- oder Jugendalter symptomatisch (26). Das Vorliegen eines malignen Nebennierenrindenkarzinoms ist extrem selten, und mit einer schlechten Prognose assoziiert (1). In vielen Fällen sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits lokal Lymphknoten und ggf. Nachbarstrukturen infiltriert (27). Im Vergleich zu den benignen Adenomen sind die Karzinome mit einem Durchmesser von > 4 cm oftmals deutlich größer und zeigen weitere radiologische Charakteristika im CT (1).

1.3 Effekte des Aldosterons

Beim Mineralokortikoid Aldosteron handelt es sich um ein endogenes Steroidhormon, dessen Bildung in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde stattfindet. Sein Hauptwirkungsort sind die renalen Epithelzellen v.a. in den Sammelrohren der Niere (28). Dort bindet es an Mineralokortikoidrezeptoren im Zytosol der Zellen und reguliert v.a. die renale Reabsorption von Natrium über epitheliale Natriumkanäle (ENaC) (28). Die epithelialen Natriumkanäle befinden sich in der apikalen Zellmembran von Epithelzellen u.a. in der Niere, und sind insbesondere für Natriumionen durchlässig (28). Im Ruhezustand ist dieser Kanal geöffnet, man spricht von einem sog. konstitutiv aktiven Kanal. Aldosteron bewirkt über eine Bindung und Aktivierung von Mineralokortikoidrezeptoren u.a. eine Hochregulation von ENaC-Kanälen. Daraus resultiert eine vermehrte Rückresorption von Natrium (28). Durch die osmotische Wirkung des Natriums und die Veränderung des elektrochemischen Gradienten der Zellen wird gleichzeitig der Wasser- und Kaliumhaushalt beeinflusst (29). Die Aldosteronfreisetzung unterliegt einem physiologischen Regelkreis, dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). Durch eine Abnahme der Nierendurchblutung z.B. im Rahmen einer Hypovolämie oder durch einen Abfall der Plasmanatriumkonzentration kommt es über eine vermehrte Sekretion des Hormons Angiotensin II zu einer vermehrten Aldosteronfreisetzung (30). Im Falle des primären Hyperaldosteronismus kommt es durch den hohen Plasma-Aldosteronspiegel zu einer gesteigerten Natrium- und Wasserrestriktion und gleichzeitig zu einer vermehrten renalen Kaliumausscheidung (29, 30). Die Folge ist eine Hypertonie aufgrund des erhöhten Plasmavolumens und ggf. eine Hypokaliämie durch den vermehrten renalen Kaliumverlust (29). Mineralokortikoidrezeptoren existieren neben der Niere u.a. auch in Gefäßen inklusive der Aorta und den Koronararterien sowie am Herzen, so dass hohe Plasma-Aldosteronkonzentration im Organismus auch an diesen Organen schädigende Effekte haben können (31,32).

1.3.1 Effekte auf die Niere

Durch den Aldosteronexzess beim primären Hyperaldosteronismus kommt es zu einer gesteigerten renalen Natriumrückresorption und osmotisch bedingt gleichzeitig zu einer gesteigerten Wasserresorption (29). Das Resultat ist ein gesteigertes Plasmavolumen, dass die Entstehung einer Hypertonie begünstigt. Mit der Zeit führt der konstant erhöhte Aldosteronspiegel zu variablen renalen Dysfunktionen, die u.a. durch eine Mikro- oder Makroalbuminurie in Erscheinung treten (33-35). Die renale Dysfunktion ist in vielen Fällen potenziell reversibel und abhängig von Ausprägung und v.a. Dauer des Aldosteronexzesses und der Hypertonie (36). In einer Langzeit- Follow-Up Studie an 50 Patienten mit einem primären Hyperaldosteronismus und 100 Patienten mit einer essentiellen Hypertonie konnte die Reversibilität der Nierenschädigung demonstriert werden (36). Sechs Monate nach der Intervention, medikamentös oder operativ, kam es bei den Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus zu einer deutlichen Reduktion der mittleren GFR um -13,6 ml/min sowie zu einer Abnahme der Albuminausscheidung (36). In der Kontrollgruppe mit 100 Patienten, die an einer essentiellen Hypertonie litten, war die Reduktion der GFR mit -2,1 ml/min bei annähernd gleichen Blutdruckwerten deutlich geringer ausgeprägt (36). Die Autoren schlussfolgerten aus den Ergebnissen, dass die Nierenschädigung bei Patienten mit einem primären Hyperaldosteronismus im unmittelbaren Zusammenhang mit dem Aldosteronexzess steht, und durch die Normalisierung des Aldosteronspiegels, operativ oder medikamentös, teilweise reversibel ist (36). Durch den Wegfall, der durch Aldosteron verursachten glomerulären Hyperfiltration würde zudem das „wahre“ Ausmaß der Nierenschädigung sichtbar gemacht werden (36). Zu dieser Schlussfolgerung kamen weitere Studien, die sich mit den unterschiedlichen renalen Dysfunktionen bei Patienten mit einem primären Hyperaldosteronismus beschäftigten (33, 37). Die spezifische Therapie des primären Hyperaldosteronismus führte in diesen Studien zu einer vermeintlichen Verschlechterung der Nierenfunktion, gekennzeichnet durch einen Anstieg der Serumkreatininkonzentration und gleichzeitiger Abnahme der GFR. Ursächlich hierfür war keine tatsächliche Verschlechterung der Nierenfunktion bzw. Abnahme der GFR, sondern höchstwahrscheinlich die Demaskierung der „wahren“

Nierenfunktion durch den o.g. Wegfall der glomerulären Hyperfiltration (33,36,37). In einer Studie an 816 hypertensiven Patienten, von denen 408 Patienten an einem primären Hyperaldosteronismus und 408 Patienten an einer essentiellen Hypertonie litten, wurden vier unabhängige Faktoren für eine ungünstige Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus ermittelt (33). Dazu zählten ein niedriger Kaliumwert i.S. (renale Beeinträchtigung bei bestehender Hypokaliämie vs. Normokaliämie, 32 % vs. 24%), ein erhöhter Aldosteronwert i.S., hohes Lebensalter und das männliche Geschlecht (33).

1.3.2 Effekte auf das kardiovaskuläre System

In einigen Studien konnte ein kardiovaskulär schädigender Effekt bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus unabhängig vom Vorliegen einer Hypokaliämie nachgewiesen werden. Im Vergleich zu Patienten mit essentieller Hypertonie oder anderen sekundären Hypertonieformen weisen Patienten mit einem primären Hyperaldosteronismus im Durchschnitt eine deutlich vermehrte linksventrikuläre Masse sowie linksventrikuläre Wanddicke auf (10,38-40), die durch eine spezifische medikamentöse oder chirurgische Therapie deutlich reduziert werden kann (41). Als unabhängiger Prädiktor hierfür hat sich in einer Studie an 42 hypertensiven Patienten (21 Patienten mit PHA, 21 Patienten mit essentieller Hypertonie) eine erhöhte 24-Stunden-Natrium-Urinausscheidung herausgestellt (42). Dies traf allerdings nur auf Patienten mit einem primärem Hyperaldosteronismus und nicht auf die Patienten mit einer essentiellen Hypertonie zu (42). Patienten, die an einem primären Hyperaldosteronismus leiden, haben zudem ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie beispielsweise für einen Schlaganfall oder Myokardinfarkt (10,32,43,44). Eine retrospektive Studie mit 589 hypertensiven Patienten (124 PHA, 465 essentielle Hypertonie) registrierte signifikant mehr Strokes (Schlaganfälle) (12,9 % vs. 3,4 %), nicht-tödliche Myokardinfarkte (4,0 % vs. 0,6 %) und Fälle von Vorhofflimmern (7,3 % vs. 0,6 %) bei Patienten mit einem primärem Hyperaldosteronismus im

Vergleich zur Kontrollgruppe mit einer essentiellen Hypertonie (44). Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko kann durch eine adäquate, medikamentöse oder operative Therapie des primären Hyperaldosteronismus deutlich gesenkt und dem Risiko für Patienten mit einer essentiellen Hypertonie angenähert werden (43). Dies unterstreicht die Bedeutung der frühen Detektion von Patienten mit dieser Erkrankung.

1.4 Klinik

Die klassische Form des primären Hyperaldosteronismus ist gekennzeichnet durch die Trias aus Hypokaliämie, Hypertonie und metabolischer Alkalose (2,3,30). Das Leitsymptom stellt in den meisten Fällen die schwer zu therapierende arterielle Hypertonie dar (16,45). Mitverantwortlich hierfür ist eine persistierende Hypervolämie, ausgelöst durch eine Aldosteron-induzierte, vermehrte renale Natrium- und Wasserrückresorption (30). Die Hypervolämie führt zu einer Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstandes und somit zu einer Verstärkung der bestehenden Hypertonie, zum anderen wird die renale Reninfreisetzung supprimiert und es kommt zu einer Abnahme der Plasma-Reninaktivität (30). Obwohl die Hypokaliämie einen klassischen Befund beim primären Hyperaldosteronismus abbildet, ist nach heutigem Kenntnisstand v.a. seit der Einführung des Aldosteron-Renin-Quotienten als Screeningverfahren, die normokaliämische Variante der Erkrankung in der Mehrzahl der Fälle anzutreffen (8,10,13). In einer retrospektiven Datenanalyse von Patienten mit einem primärem Hyperaldosteronismus aus fünf verschiedenen Zentren weltweit betrug der Anteil an hypokaliämischen Patienten bei Erstdiagnose je nach Zentrum zwischen 9-37 % (13). Zudem gibt es Hinweise darauf, dass in Abhängigkeit des Subtyps die Häufigkeit einer Hypokaliämie variiert. In einer Studie wiesen die Patienten mit dem Subtyp einer bilateralen Hyperplasie in nur 17 % der Fälle eine Hypokaliämie auf, Patienten mit dem Subtyp eines Aldosteron-produzierendem Adenoms in fast 50 % der Fälle (7). Dabei ist zu beachten, dass durch eine fehlerhafte Abnahme z.B. eine zu lange venöse Stauung, ein

Hämolyse-bedingter, falsch hoher Kaliumwert gemessen werden, und eine Hypokaliämie maskiert werden kann. Weitere klinische Symptome bei Patienten mit einem primären Hyperaldosteronismus können sich aus Elektrolytverschiebungen, der Hypokaliämie sowie Blutdruckentgleisungen ergeben. Dazu zählen u.a. Muskelschwäche, eine Hybernatriämie, Paresen und eine allgemeine Müdigkeit (30, 46).

1.5 Screening

Sofern der Verdacht auf eine sekundäre Hypertonieform vorliegt, sollte der Patient auf das Vorliegen eines primären Hyperaldosteronismus gescreent werden (15). Goldstandard ist seit einigen Jahren die Bestimmung des Plasma-Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ) (15). Dieses Testverfahren wurde erstmals 1981 von Hiramatsu et al (47) vorgestellt und wird seit einigen Jahren weitläufig als Screeninguntersuchung angewendet (1).

1.5.1 Indikation

Da es nicht sinnvoll ist, alle Patienten mit einer Hypertonie auf das Vorliegen eines primären Hyperaldosteronismus zu screenen, empfiehlt die *Endocrine Society* in der Leitlinie von 2016 das Screening von Patienten mit folgenden Voraussetzungen (15):

- Gleichzeitiges Vorliegen einer Hypertonie und Hypokaliämie
- Schwere Hypertonie (Blutdruck systolisch >150 mmHg +/- diastolisch >100 mmHg in 3 Messungen an unterschiedlichen Tagen) oder therapieresistente Hypertonie, d.h. keine ausreichende Blutdruckkontrolle trotz der Einnahme von ≥ 3 Antihypertensiva inkl. eines Vasodilatators und eines Diuretikums

- Einnahme von ≥ 4 Antihypertensiva (auch wenn die Hypertonie damit gut eingestellt ist)
- Gleichzeitiges Vorliegen einer Hypertonie und einer Schlafapnoe
- Gleichzeitiges Vorliegen einer Hypertonie und eines Nebennieren Inzidentaloms
- Hypertonie und positive Familienanamnese bezüglich des Vorliegens einer Hypertonie in jungen Jahren +/- einem zerebrovaskulärem Ereignis im Alter von <40 Jahren
- Verwandte 1. Grades eines Patienten mit einem primären Hyperaldosteronismus (15).

Durch diesen Ansatz werden deutlich mehr hypertensive Patienten unabhängig vom Vorhandensein einer Hypokaliämie gescreent (8,13). Dies führte zu einer deutlichen Zunahme (5-10 fach) der jährlichen Diagnosestellungen eines primären Hyperaldosteronismus (13).

Ein Screening wird nicht empfohlen bei älteren Patienten mit:

- Normokaliämie und leichter Hypertonie o.
- wenn die Diagnose keinen Einfluss auf die Therapie hat, z.B. wenn der Blutdruck mit einer medikamentösen Monotherapie gut kontrolliert ist (15).

1.5.2 Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ)

Zur Bestimmung des ARQs wird dem Patienten morgens, ca. 2 Stunden nach dem Aufstehen und nach einer Ruhephase von 5-15 Minuten im Sitzen, unter ambulanten Bedingungen Blut abgenommen (15). Aus der Blutprobe werden dann u.a. die Aldosteronkonzentration, die Reninkonzentration o. –aktivität bestimmt und der ARQ wie folgt berechnet:

$$\text{Aldosteron} - \text{Renin} - \text{Quotient} = \frac{\text{Aldosteron} \left(\frac{\text{ng}}{\text{l}} \right)}{\text{Renin} \left(\frac{\text{ng}}{\text{l}} \right)} \quad \text{Gl. 1}$$

Ab welchem Messwert ein pathologisch erhöhter ARQ und damit ein positiver Screeningtest vorliegt, ist abhängig von der verwendeten Einheit (z.B. pg/ml oder ng/ml) sowie vom angewandten Testverfahren im Labor, da aktuell kein einheitliches Verfahren existiert (15). Die *Endocrine Society* empfiehlt in den Leitlinien von 2016 als Testverfahren den Immuno-Assay zur Bestimmung der Plasma-Reninaktivität oder direkten Reninkonzentration und die Tandem Massenspektrometrie zur Bestimmung der Plasma-Aldosteronkonzentration (15). Aufgrund der unterschiedlichen Messverfahren und Messgrenzen v.a. für die Bestimmung der Reninaktivität und den damit einhergehenden unterschiedlichen Referenzbereichen gibt es keinen festgelegten „Cut-off“-Wert für einen pathologischen ARQ (15). Einige Autoren fordern daher zusätzlich zu einem erhöhten ARQ, eine erhöhte Plasma-Aldosteronkonzentration (i.d.R. > 15 ng/dl) als Hinweis auf einen primären Hyperaldosteronismus (16). Die Plasma-Reninaktivität bzw.-konzentration ist bei diesen Patienten typischerweise stark supprimiert (<1 ng/ml/h) bzw. unter der Nachweisgrenze (1). Die Spezifität und Sensitivität des Screeningverfahrens hängt u.a. von der Höhe des ARQs ab und betrug in einer großen, prospektiven Studie von Fogari et al. bei einem ARQ von >25 ng/dl per ng/ml/h 93,1% und 97,8% (48). In den meisten Fällen wird daher ein ARQ von 20-40 für ein positives Screeningergebnis gefordert (14,48-52).

1.5.3 Einflussfaktoren auf den ARQ

Einige antihypertensive Medikamente können das Ergebnis des Screeningtests u.a. durch eine Interaktion mit dem RAA-System maßgeblich beeinflussen. Unter der Einnahme von ACE-Hemmern, Angiotensin-1-Antagonisten o. direkten Renininhibitoren lässt sich eine Erhöhung der Plasma-Reninkonzentration, sowie eine Abnahme des Plasma-Aldosteronspiegels beobachten (1,53). Als Folge wird ein falsch negativer ARQ ermittelt (15,53). Wird unter der Einnahme eines Renininhibitors der ARQ nicht mithilfe der direkten Plasma-Reninkonzentration, sondern mithilfe der Plasma-Reninaktivität bestimmt, so kann das Testergebnis falsch positiv ausfallen (15). Ursache dafür ist eine Abnahme der Plasma-Reninaktivität durch den Renininhibitor (15,54). Andere Medikamente wie z.B. Beta-Blocker bewirken durch die Blockade von juxtaglomerulären Beta-1-Rezeptoren eine ausgeprägte Hemmung der Reninfreisetzung und somit trotz normaler oder leicht erniedrigter Aldosteronfreisetzung unter Umständen ein falsch positives Screeningergebnis (15,53). Antihypertensive Medikamente mit einem potenziellen Einfluss auf den ARQ sollten optimalerweise 4 Wochen vor dem Screening abgesetzt und ggf. durch andere Medikamente, die keinen wesentlichen Einfluss auf den ARQ haben wie z.B. ausgewählte Kalziumantagonisten u.a. Verapamil oder α -Adrenorezeptorantagonisten ersetzt werden (1,15). Wenn das Screeningergebnis in der Zusammenschau mit der Klinik des Patienten nicht schlüssig oder durch Störfaktoren schwierig zu interpretieren ist, empfiehlt es sich das Screening unter optimierten Bedingungen zu wiederholen (15). Dafür sollten auch die antihypertensiven Medikamente mit einem geringeren Einfluss auf den ARQ wie z.B. zentrale α_2 -Agonisten (u.a. Clonidin), ACE-Inhibitoren, AT1-Antagonisten, Renininhibitoren und Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ für mindestens 2 Wochen pausiert werden (1,15). Dabei sollte immer das Risiko-Nutzen-Verhältnis des Patienten im Vordergrund stehen, da ein Absetzen oder eine Umstellung auf andere antihypertensive Medikamente zu schwerwiegenden Komplikationen wie z.B. einer hypertensiven Entgleisung, ein Vorhofflimmern oder einem Herzinfarkt führen kann (55). Neben der Dauermedikation spielen weitere Faktoren wie z.B. eine bestehende

Hypokaliämie, das Alter, die Nierenfunktion und die Kochsalzzufuhr eine wichtige Rolle bei der Interpretation des Screeninergebnisses (15).

In der *Tabelle 1* sind die verschiedenen Faktoren und ihr Einfluss auf den ARQ zusammengestellt (1).

Tabelle 1: Faktoren, die den ARQ potenziell beeinflussen können (Modifiziert nach Funder et al. (1))

Faktoren	Effekt auf den Aldosteron- spiegel	Effekt auf den Reninspiegel	Effekt auf ARQ
Medikamente			
β-Blocker	↓	↓↓	↑ (FP)
Zentrale α-2 Agonisten (z.B. Clonidin und α-Methyldopa)	↓	↓↓	↑ (FP)
NSAIDs	↓	↓↓	↑ (FP)
Diuretika	→↑	↑↑	↓ (FN)
K ⁺ -sparende Diuretika	↑	↑↑	↓ (FN)
ACE Hemmer	↓	↑↑	↓ (FN)
AT1-Antagonisten	↓	↑↑	↓ (FN)
Ca ²⁺ Antagonisten (DHPs)	→↓	↑	↓ (FN)
Renin-Inhibitoren	↓	↓↑ ^a	↑ (FP) ^a
			↓ (FN) ^a
Kalium			
Hypokaliämie	↓	→↑	↓ (FN)
↑ Kaliumzufuhr	↑	→↓	↑ (FP)
Kochsalzaufnahme			
Kochsalzrestriktion	↑	↑↑	↓ (FN)
↑ Kochsalzzufuhr	↓	↓↓	↑ (FP)
Zunehmendes Alter	↓	↓↓	↑ (FP)
Sonstiges			
Einschränkung der Nierenfunktion	→	↓	↑ (FP)
PHA-2	→	↓	↑ (FP)
Schwangerschaft	↑	↑↑	↓ (FN)
Renovaskuläre HT	↑	↑↑	↓ (FN)
Maligne HT	↑	↑↑	↓ (FN)

Tabelle 1: Faktoren, die den ARQ potenziell beeinflussen können (Modifiziert nach Funder et al.) ACE: Angiotensin-converting enzyme, DHP: Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ,; FP: falsch positiv, FN: falsch negativ; HT: Hypertonie, NSAID: nonsteroidal antiinflammatory drug / nichtsteroidale Antiphlogistika, PHA-2: Pseudohypoaldosteronismus Typ 2 (familiäre Hypertonie und Hyperkaliämie mit normaler glomerulärer Filtrationsrate (GFR))

^aRenin-Inhibitoren verringern die Plasma-Reninaktivität, aber erhöhen die gemessene direkte Reninkonzentration. . Dies wäre bei falsch positiven ARQ-Werten für Renin, gemessen als Plasma-Reninaktivität, und falsch negativen ARQ-Werten für Renin, gemessen als direkte Reninkonzentration, zu erwarten (1).

Zur Diagnosestellung eines primären Hyperaldosteronismus sollte im Falle eines positiven Screeningtests anschließend obligat ein Bestätigungstest durchgeführt werden (15). Eine Ausnahme stellt die vorliegende Kombination aus spontaner Hypokaliämie, einer Plasma-Reninkonzentration unterhalb der Nachweisgrenze sowie einer Plasma-Aldosteronkonzentration von $> 550 \text{ pmol/l}$ dar. In diesem Fall kann laut der *Endocrine Society* auf die Durchführung eines Bestätigungstests verzichtet werden (15).

1.6 Diagnostik

1.6.1 Bestätigungstests

Zur Bestätigung der Diagnose ist im Falle eines positiven Screeningtests die Durchführung eines Tests zum Nachweis einer pathologischen Aldosteronproduktion obligat (1,14,15,56). Zur Verfügung stehen eine Reihe von unterschiedlichen Verfahren, deren Auswahl abhängig von den Kosten, der Patienten-Compliance, Komorbiditäten, der Laborausstattung und v.a. von der lokalen Erfahrung ist. Ein Goldstandard existiert aktuell nicht (15). Die vier gängigsten sind der orale oder intravenöse Kochsalzbelastungstest, der Fludrocortison-Suppressionstest sowie der Captopril-Test (1,15,57). Ab welchem Messwert die Tests positiv sind, d.h. die Diagnose eines PHA als gesichert gilt, ist leider nicht eindeutig definiert.

Oraler Kochsalzbelastungstest:

Beim oralen Kochsalzbelastungstest nimmt der Patient über einen Zeitraum von 3 Tagen $> 200 \text{ mmol}$ (entsprechend 6 g) Natrium pro Tag vorzugsweise über die Nahrung zu sich (15). Um zu verhindern, dass es durch die kochsalzreiche Kost zu einem plötzlichen Abfall des Kaliumwertes i.S kommt, ist parallel auf eine kaliumreiche Kost zu achten. Bei Kaliumwerten $< 3,5 \text{ mmol/l}$ sollte eine Substitution mit KCL-Tabletten in Betracht gezogen werden (15). Der Test wird

als positiv angesehen, wenn die Aldosteronausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin, gemessen vom Morgen des dritten bis zum Morgen des vierten Tages, $\geq 12 \mu\text{g}/24 \text{ Stunden}$ ($> 33 \text{ nmol}/\text{Tag}$) beträgt (15). Eine Aldosteronkonzentration von $< 10 \mu\text{g}/24 \text{ Stunden}$ bei gleichzeitiger Abwesenheit einer renalen Beeinträchtigung, macht das Vorhandensein eines primären Hyperaldosteronismus äußerst unwahrscheinlich (1,15,57). Die Aussagekraft dieses Bestätigungstests wird von einigen Autoren kritisch gesehen (58,59).

Intravenöser Kochsalzbelastungstest:

Für diesen Test wird dem Patienten morgens zwischen 8:00 – 9:30 Uhr im Liegen nach einer Ruhephase von 30-60 Minuten 2l einer 0,9%igen Kochsalzlösung über vier Stunden infundiert (15). Vor Beginn der Infusion sowie nach vier Stunden werden die Konzentrationen von Renin, Aldosteron, Cortisol und Kalium im Blut gemessen (15,57). Während der Durchführung ist auf eine ausreichende Kaliumsubstitution zu achten, um gefährliche Hypokaliämien zu verhindern (17). Ergibt sich in der zweiten Blutprobe eine Aldosteronkonzentration von $> 10 \text{ ng}/\text{dl}$ ($0,277 \text{ nmol}/\text{l}$), d.h. es ist kein adäquater Abfall der Aldosteronkonzentration, trotz immenser Natriumzufuhr, zu vermerken, gilt die Diagnose eines primären Hyperaldosteronismus als gesichert (15). Einen Graubereich stellen Aldosteronkonzentrationen zwischen $5\text{-}10 \text{ ng}/\text{dl}$ ($0,139\text{-}0,277 \text{ nmol}/\text{l}$) dar und lassen Raum für Interpretationen (1,15,57). In einer retrospektiven Studie von Giacchetti et al. an 157 Patienten mit dem dringenden Verdacht auf das Vorliegen eines PHA (davon 62 Patienten mit einem später bestätigten PHA) stellte eine Aldosteronkonzentration von $7 \text{ ng}/\text{dl}$ nach dem intravenösen Kochsalzbelastungstest einen zuverlässigen Cut-Off Wert dar (60). Obgleich die *Endocrine Society* in ihrer Leitlinie von 2016 die Durchführung dieses Tests in liegender Position empfiehlt, gibt es neue Hinweise darauf, dass die Sensitivität dieses Verfahrens in sitzender Position höher ist (61,62). Am Universitätsklinikum Düsseldorf wird dieser Test aufgrund seiner einfachen und ambulanten Durchführung bevorzugt (17). Bei Patienten mit einer nicht-kontrollierten Hypertonie, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen oder schweren Hypokaliämien sollten sowohl der orale als auch der intravenöse

Kochsalzbelastungstest nur mit Vorsicht angewendet werden, um die Gesundheit des Patienten durch den Test nicht unnötig zu gefährden (1,15). Liegt trotz negativ ausgefallenem Kochsalzbelastungstest der klinische Verdacht auf einen primären Hyperaldosteronismus nah, sollte zum sicheren Ausschluss der Erkrankung ein anderer Bestätigungstest z.B. der Fludrocortison-Suppressionstest durchgeführt werden (15).

Fludrocortison-Suppressionstest:

Der Fludrocortison-Suppressionstest gilt als sehr sensitiv und spezifisch zum Nachweis eines primären Hyperaldosteronismus (15). Nachdem der Patient über einen Zeitraum von vier Tagen 0,1 mg Fludrocortison per oral alle sechs Stunden eingenommen hat, wird am vierten Tag morgens um 10:00 Uhr in sitzender Position die Plasma-Aldosteronkonzentration sowie um 7:00 und 10:00 Uhr die Plasma-Cortisolkonzentration im Blut gemessen (15). Hier zeigt sich analog zum intravenösen Kochsalzbelastungstest ein Ausbleiben der zu erwartenden Aldosteronsuppression. Der Test wird als positiv angesehen, wenn die Aldosteronkonzentration um 10 Uhr am vierten Tag $> 6 \text{ ng/dl}$ bei einer gleichzeitigen Plasma-Reninaktivität von $< 1 \text{ ng/ml/h}$ und einer niedrigeren Plasma-Cortisolkonzentration in der Blutprobe von 10 Uhr im Vergleich zur Probe von 7:00 Uhr vorliegt (15). Die Bestimmung der Plasma-Cortisolkonzentration dient in diesem Zusammenhang dem Ausschluss eines störenden ACTH-vermittelten Effekts auf die Aldosteronausschüttung (15). Der Kaliumspiegel i.S wird alle sechs Stunden kontrolliert und sollte im Bereich von 4 mmol/l ggf. durch langsame KCL-Substitution gehalten werden (15). Des Weiteren ist auf eine natriumreiche Kost zu achten, um eine physiologische Zunahme der Aldosteronausschüttung und damit ein falsch positives Testergebnis zu vermeiden (15). Ein großer Nachteil dieses Testverfahrens ist die i.d.R notwendige, mehrtägige stationäre Aufnahme des Patienten, die u.a. mit zusätzlichen Kosten für das Gesundheitssystem einhergeht. Eine ambulante Ausführung des Tests ist zwar prinzipiell möglich, aber aufgrund der 6-stündigen Kontrolle des Kaliumwertes relativ unpraktikabel (1,15,57,63).

Captopril-Test:

Grundlage dieses Tests ist die physiologische Abnahme der Angiotensin-II-Synthese und daraus resultierend eine Abnahme der Aldosteronsynthese als Folge der Hemmung des *angiotensin converting enzyme* durch den ACE-Inhibitor Captopril (30). Beim primären Hyperaldosteronismus entzieht sich die Aldosteronfreisetzung dem physiologischen Regelkreis und es kommt nicht zum erwarteten Abfall der Aldosteronkonzentration (1,17,56). Zur Durchführung nimmt der Patient 25-50 mg Captopril per oral zu sich, nachdem er zuvor mindestens eine Stunde in stehender oder sitzender Lage verbracht hat (15). Zu Beginn sowie nach 1-2 Stunden wird dem Patienten Blut zur Bestimmung der Aldosteronkonzentration, Reninaktivität und Cortisolkonzentration abgenommen (15). Ein Abfall der Plasma-Aldosteronkonzentration von $< 30\%$ ist übereinstimmend mit der Diagnose eines primären Hyperaldosteronismus (1,15,57). Die Aussagekraft dieses Tests wird zum Teil kontrovers diskutiert (64). In einer Studie von Mulatero et al., in der er die Ergebnisse des Captopril-Suppressionstests (eingesetzt als Bestätigungstest für einen PHA) mit den Ergebnissen des Kochsalzbelastungstests und des Fludrocortison-Suppressionstests an 11 Patienten mit dem Verdacht eines PHA (davon sechs mit einem später bestätigtem PHA) verglichen wurde, wurden vier der 11 Patienten (36%) mithilfe des Captopril-Suppressionstests nicht richtig diagnostiziert (64).

1.6.2 Bildgebung

Bildgebende Verfahren haben bei der initialen Subtyp-Differenzierung und z.A. eines Nebennierenkarzinoms einen hohen Stellenwert, und werden bei allen Patienten mit einem positiven Bestätigungstest empfohlen (15). Zur Darstellung der Nebennieren stehen die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) als diagnostische Verfahren zur Verfügung (1,15,65).

Zur Anwendung kommt aufgrund der besseren Verfügbarkeit und niedrigeren Kosten bevorzugt die CT-Untersuchung (1,14,15). Auffälligkeiten in beiden Nebennieren deuten auf eine bilaterale Hyperplasie hin. Bei beidseitigen Läsionen besteht allerdings auch die Möglichkeit, dass ein Aldosteron-produzierender Tumor auf der einen Seite und eine nicht-hormonaktive Läsion, die v.a. bei Patienten im höheren Lebensalter keine Seltenheit ist (1,66,67), auf der andere Seite vorliegt (68). Stellen sich beide Nebennieren in der Bildgebung altersentsprechend unauffällig dar, kann trotzdem weder ein Aldosteron-produzierender Tumor noch eine bilaterale Hyperplasie mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden, da im CT v.a. Läsionen mit einem Durchmesser von < 1 cm leicht übersehen werden (1,69). Die Sensitivität und Spezifität der CT und MRT Untersuchung zur Detektion des vorliegenden Subtyps liegen je nach Studie zwischen 50-70 % (70-73). Die Interpretation des CT-Befundes erweist sich daher oft als schwierig und kann unter Umständen zu Fehldiagnosen führen (68,69,74). In einem systematischen *Review* von 38 Studien mit insgesamt 950 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus stimmten die Befunde der CT/MRT- Untersuchungen in 359 Patienten (37,8 %) nicht mit den Ergebnissen der Nebennierenvenenblutentnahme (NNVBE) überein (75). 139 Patienten (14,6 %) hätten sich irrtümlicherweise einer unilateralen Adrenalectomie unterzogen, wohingegen sie 181 Patienten (19,1 %) fälschlicherweise verwehrt geblieben wäre. Des Weiteren hätte man bei 37 Patienten (3,9 %) die Nebenniere auf der falschen Seite entfernt (75). Zahlreiche Studien untermauern diese Ergebnisse (69,76). Zusammenfassend wird aufgrund der geringen Zuverlässigkeit der bildgebenden Verfahren zur sicheren Differenzierung des Subtyps v.a. vor einer geplanten operativen Versorgung die Durchführung einer Nebennierenvenenblutentnahme empfohlen (1, 13,15,76,77) (*Abb. 1*). Damit diese möglichst erfolgreich verläuft, wird zur detaillierten Darstellung der anatomischen Strukturen (insbesondere der Nebennierenvenen) in der Leitlinie der *Endocrine Society* von 2016 für alle Patienten eine CT-Untersuchung empfohlen (15). Zusätzlich kann dadurch eine karzinomverdächtige Läsion erkannt werden (15). Allerdings gibt es auch Studien, die keine Überlegenheit der Nebennierenvenenblutentnahme gegenüber einer CT-Untersuchung beobachten konnten. In der randomisierten, kontrollierten SPARTACUS-Studie erhielten 200 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus entweder eine CT-Untersuchung oder eine

Nebennierenvenenblutentnahme zur Subtypdifferenzierung (78). Je nach dem Ergebnis der CT-Untersuchung bzw. Nebennierenvenenblutentnahme wurde die spezifische Therapie eingeleitet, medikamentös beim Vorliegen einer bilateralen Hyperplasie und operativ beim Vorliegen eines unilateralen Adenoms. Hier konnte im Hinblick auf die benötigte antihypertensive Therapie und den klinischen Nutzen der spezifischen Therapie nach 1 Jahr kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (78).

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus beim primären Hyperaldosteronismus modifiziert nach Funder et al. (1)

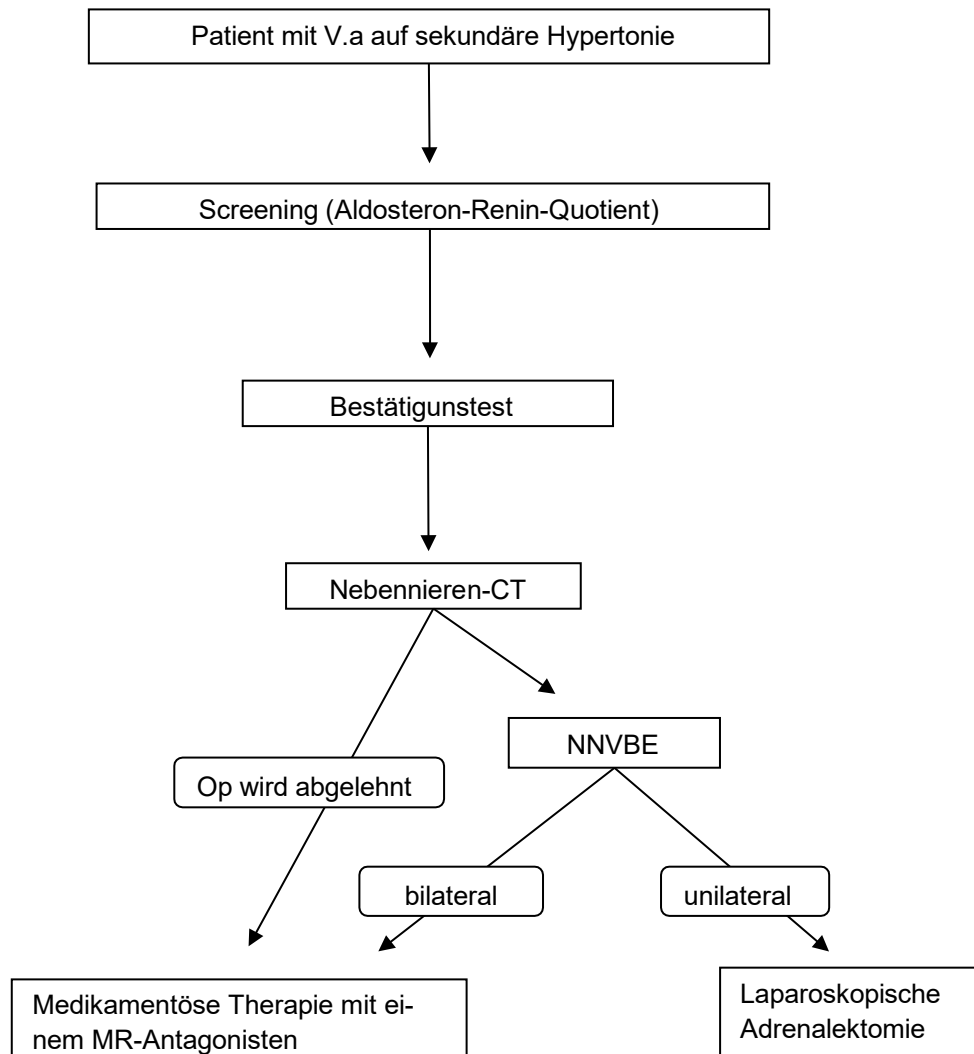


Abb. 1: Diagnostischer Algorithmus beim primären Hyperaldosteronismus modifiziert nach Funder et al. CT: Computertomographie, NNVBE: Nebennierenvenenblutentnahme, bilateral: beidseitig, unilateral: einseitig, MR-Antagonisten: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten, Adrenalectomie: Entfernung der kompletten Nebenniere (1)

1.6.3 Nebennierenvenenblutentnahme (NNVBE)

Die Nebennierenvenenblutentnahme (NNVBE) dient der sicheren Unterscheidung zwischen einem Aldosteron-produzierenden Tumor, einer bilateralen Hyperplasie und einer nicht-hormonaktiven Läsion, insbesondere wenn die bildgebende Untersuchung keine eindeutige Schlussfolgerung zulässt (1,15,69,79). Sie stellt aktuell den Goldstandard dar (15). Diese anspruchsvolle Untersuchung sollte von einem erfahrenen Radiologen durchgeführt werden, um die Erfolgsrate zu erhöhen (1,15,17,79). Die Erfolgsrate liegt i.d.R. in Abhängigkeit von der Routine des Untersuchers bei 65-95 % (69,74,80), wobei v.a. die korrekte Katheterisierung der relativ kleinen rechten Nebennierenvene kompliziert ist (71-72). Die *Endocrine Society* empfiehlt dennoch die Durchführung einer NNVBE bei allen Patienten mit bestätigtem primären Hyperaldosteronismus und dem Verdacht auf eine unilaterale Erkrankung, sofern eine operative Versorgung als Option in Betracht gezogen wird (15). Eine Ausnahme stellen Patienten < 35 Jahren mit einer spontanen Hypokaliämie, deutlich erhöhten Aldosteronkonzentration sowie einer Adenom-verdächtige Nebennierenläsion im CT dar. In diesem Fall kann nach der Leitlinie der *Endocrine Society* von einer NNVBE vor der Adrenalectomie abgesehen werden (15). Lehnt der Patient eine Operation strikt ab, besteht aufgrund der fehlenden therapeutischen Konsequenz keine Indikation für eine NNVBE (1,15,17). Vor einer geplanten NNVBE empfiehlt sich unbedingt eine CT-Untersuchung, falls noch nicht erfolgt, zur genauen Lokalisation der Nebennierenvenen (15,17). Es existieren drei unterschiedliche Vorgehensweisen der NNVBE, dessen gemeinsames Ziel die Bestimmung der Aldosteron- und Cortisolkonzentrationen im Blut aus der rechten und linken Nebennierenvene sowie der V. cava inferior ist (1,15). Bei der ersten Variante findet keine medikamentöse Stimulation vor, während oder nach der Untersuchung statt. Die Katheterisierung der Nebennierenvenen erfolgt nacheinander oder simultan (15). Im Unterschied dazu gibt es bei der zweiten und dritten Variante die Möglichkeit nach bzw. während (dritte Variante) einer simultanen Katheterisierung beider Nebennierenvenen einen Bolus (250 µg) (zweite Variante) bzw. kontinuierlich (50 µg/h) (dritte Variante) das synthetisch hergestellte ACTH Cosyntropin zu injizieren (1,15). Die Applikation von Cosyntropin bewirkt eine Maximierung der Aldosteronproduktion durch ein Aldosteron-

produzierendes Adenom, eine Maximierung des Gradienten Kortisol der Nebennierenvene/ Cortisol der V. cava inferior und eine Minimierung der Stress-induzierten Schwankungen der Aldosteronausschüttung während der NNVBE (1,15,81). In einer Metaanalyse von 14 Studien konnten Laurent et. al. eine signifikante Zunahme der erfolgreichen Katheterisierung der rechten und linken Nebennierenvene unter ACTH Stimulation beobachten (82). Allerdings konnte keine signifikante Abnahme fehlerhafter Lateralisationen nachgewiesen werden (82). Zur Bestätigung der erfolgreichen Katheterisierung der V. cava inferior und der beiden Nebennierenvenen vergleicht man die gemessenen Cortisolkonzentrationen (15). Dabei ist nicht einheitlich definiert, ab welchem Cut-Off Wert d.h. ab welchem Verhältnis der Cortisolkonzentration in der Nebennierenvene zur Cortisolkonzentration in der V. cava inferior die NNVBE als erfolgreich gilt (15). Einige Autoren fordern für eine erfolgreiche NNVBE, dass die Cortisolkonzentration in der jeweiligen Nebennierenvene mindestens das >1,1 fache der Cortisolkonzentration in der V. cava inferior beträgt (72,73). In anderen Studien werden zum Teil weitaus höhere Cut-Off Werte von > 2 oder >3 (Cortisolkonzentration Nebennierenvene / Cortisolkonzentration V. cava inferior) gefordert (71,81,83,84). Neuere Studien bezweifeln den vermeintlichen Vorteil einer Cosyntropin-Gabe (85). Die gewonnenen Blutproben werden im Verhältnis 1:1, 1:10 und 1:50 verdünnt und die Cortisol-korrigierte Aldosteron-Ratio ermittelt (81). Der Cut-off Wert für die Cortisol-korrigierte Aldosteron-Ratio (*high side to low side*) ist abhängig vom Subtyp, dem jeweiligen Zentrum sowie der möglichen Stimulation durch die Anwendung von Cosyntropin (1,15,86). Eine Ratio von > 4:1 spricht für eine unilaterale, eine Ratio von < 3:1 für eine bilaterale Ursache (15,69,76,81). Die Sensitivität und Spezifität der NNVBE liegt bei den genannten Cut-off Werten bei 95 % und 100% (69) und ist somit höher als bei bildgebenden Verfahren (78% und 75%) (69,76). Die Komplikationsrate liegt in Zentren mit NNVBE-erfahrenen Radiologen bei ca. 2,5 % (15,69-71), wobei ein Leistenhämatom die häufigste Komplikation repräsentiert. Schwerwiegende Komplikationen wie z.B. eine Dissektion der Nebennierenvene oder eine akute innere Blutung treten selten auf (81).

1.6.4 Genetische Untersuchung

Eine genetische Untersuchung auf das Vorliegen eines familiären Hyperaldosteronismus wird nicht routinemäßig bei allen Patienten empfohlen. Indikationen für eine genetische Untersuchung sind (15):

- Manifestation des primären Hyperaldosteronismus vor dem 20. Lebensjahr oder
- Eine positive Familienanamnese bezüglich eines primären Hyperaldosteronismus oder eines Schlaganfalls im Alter von < 40 Jahren

In diesem Fall wird eine genetische Untersuchung auf das Vorliegen eines familiären Hyperaldosteronismus Typ I empfohlen (15). Sehr junge Patienten sollten auf einen familiären Hyperaldosteronismus Typ III getestet werden (15).

1.7 Therapie

1.7.1 Adrenalektomie

In Abhängigkeit des zugrundeliegenden Subtyps erschließen sich eine Reihe von Therapieoptionen. Liegt eine unilaterale Ursache z.B. ein Aldosteron-produzierendes Adenom vor, ist die Adrenalektomie, d.h. die Entfernung der kompletten, betroffenen Nebenniere, die Therapie der Wahl (1,14,15,17). Diese kann laparoskopisch, konventionell offen oder Roboter-assistiert durchgeführt werden, wobei heutzutage die laparoskopische Variante als Standardmethode in den meisten Zentren bevorzugt und von der *Endocrine Society* empfohlen wird (15,87-90). Im Vergleich zur offenen Operation verringert sich durch den laparoskopischen Zugang die Dauer des Krankenhausaufenthalts, die OP-Dauer und die Rate an OP-assoziierten Komplikationen (15,87,89,91). Vor der operativen

Versorgung sollte eine bestehende Hypokaliämie ausgeglichen und der Blutdruck adäquat eingestellt werden, um das OP-Risiko z.B. Hypokaliämie-bedingte kardiale Arrhythmien möglichst gering zu halten (1,15,29). Eine Normokaliämie lässt sich i.d.R durch eine orale Kaliumsubstitution und /o. durch die Applikation von Mineralokortikoidrezeptorantagonisten wie Spironolacton oder Eplerenon erreichen (15). Das Ansprechen des Blutdrucks auf die präoperative Einnahme des Mineralokortikoidrezeptorantagonisten ist in diesem Zusammenhang oftmals ein Indikator für die Reaktion des Blutdrucks auf die anschließende unilaterale Adrenalektomie (14). Um postoperativ einen sekundären Hypoaldosteronismus durch eine vorhandene Hemmung der kontralateralen (gesunden) Seite zu verhindern, empfiehlt es sich allen Patienten unabhängig vom Kaliumwert i.S einige Wochen vor der Adrenalektomie einen Mineralokortikoidrezeptorantagonisten wie Spironolacton oder Eplerenon zu verabreichen (17). In einer retrospektiven Studie an 110 Patienten mit einem APA, die sich einer unilateralen Adrenalektomie unterzogen, entwickelten 12 Patienten (11 %) postoperativ eine vorübergehende Hyperkaliämie, die sich spontan normalisierte und sechs Patienten (5 %) einen anhaltenden Hypoaldosteronismus, der u.a. von einer Hyperkaliämie begleitet wurde (92). Diese Patienten benötigten eine zeitweise (11-46 Monate) medikamentöse Therapie mit Mineralokortikoiden. Als prognostische Faktoren für das Auftreten einer postoperativen Hyperkaliämie erwiesen sich in dieser Studie eine präoperativ reduzierte GFR, präoperativ oder postoperativ erhöhte Kreatininwerte i.S sowie eine postoperative Mikroalbuminurie (92). Am ersten Tag nach der Adrenalektomie sollte der Mineralokortikoidrezeptorantagonist und die Kaliumsubstitution abgesetzt und die Dosis der antihypertensiven Medikation, unter Berücksichtigung der Blutdruckwerte stufenweise reduziert werden (1,14,15,56,90). Des Weiteren erfolgt die erste Bestimmung der Plasma-Aldosteron- und Plasma-Reninkonzentration (1,14,15). Eine regelmäßige Kontrolle der Kalium- und Kreatininkonzentration i.S ist v.a. bei Patienten mit präoperativer Niereninsuffizienz von besonderer Bedeutung (33,93). Obwohl durch die Adrenalektomie die Ursache der Hypertonie, das APA, scheinbar behoben wird, weisen viele Patienten weiterhin, wenn auch zumeist deutlich verbesserte, hypertensive Blutdruckwerte auf. Eine Normalisierung des Blutdrucks wird je nach Studie in 35-70 % der Fälle beobachtet (94-96,97). Zur Abschätzung mit welcher Wahrscheinlichkeit die

Adrenalektomie beim Patienten zu einer Normotonie führt, wurde der sog. "Aldosteronoma Resolution Score (ARS)" erstellt (98). Dieser beinhaltet folgende, präoperativ erhobene, klinische Parameter: BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ (1 Punkt), weibliches Geschlecht (1 Punkt), Dauer der Hypertonie ≤ 6 Jahren (1 Punkt) und Anzahl der antihypertensiven Medikamente ≤ 2 (2 Punkte). Patienten mit einem ARS von 0-1 Punkten haben eine geringe Wahrscheinlichkeit für eine postoperative Normotonie, Patienten mit einem ARS von 4-5 Punkten eine hohe (98). Weitere positive Faktoren, die nicht im Score abgebildet werden sind: eine negative Familienanamnese bezüglich essentieller Hypertonie, junges Lebensalter, präoperativ deutlich erhöhter ARQ, hohe präoperative Aldosteronkonzentration im Urin und eine präoperative Normalisierung des Blutdrucks unter einer Monotherapie mit Spironolacton (99-101). Im Gegensatz dazu zählen zu den negativen Einflussfaktoren u.a. das Vorliegen einer zusätzlichen, essentiellen Hypertonie, hohes Lebensalter, Dauer der Hypertonie >6 Jahre (90,96,102-104), BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (104) sowie eine positive Familienanamnese bezüglich einer essentiellen Hypertonie (99,102).

1.7.2 Medikamentöse Therapie

Sofern eine bilaterale Hyperplasie oder ein inoperables Aldosteron-produzierendes Adenom beim Patienten nachweisbar ist, stellt eine medikamentöse Dauertherapie mit Mineralokortikoidrezeptorantagonisten wie Spironolacton und Eplerenon die bevorzugte Therapie dar (15). Spironolacton wird seit vielen Jahren zur Therapie des primären Hyperaldosteronismus eingesetzt und gilt auch heute noch als Medikament der Wahl (15). Der antihypertensive Effekt von Spironolacton in diesem Patientenkollektiv konnte in zahlreichen Studien demonstriert werden (17,105). Bereits unter der Einnahme von 25-50 mg/ Spironolacton pro Tag konnte in einer Studie an 28 Patienten mit bilateraler Hyperplasie eine Reduktion des systolischen Blutdrucks um -15 mmHg ($\sim$ von 161 mmHg auf 146 mmHg) und des diastolischen Blutdrucks um -8 mmHg ($\sim$ von 91 mmHg auf 83 mmHg) beobachtet werden (105). 48 % der Patienten entwickelten unter der Therapie normotensive Blutdruckwerte ($< 140/90 \text{ mmHg}$)

und bei allen Patienten war eine Reduktion der antihypertensiven Medikation um 0,5 (~ von 2,3 auf 1,8 Medikamente) zu vermerken (105). In Abhängigkeit der Dosierung ergeben sich unterschiedliche endokrine Nebenwirkungen durch eine antagonistische Wirkung des Spironolactons am Progesteron-Rezeptor und am Androgen-Rezeptor. Dazu zählen typischerweise bei Männern eine Gynäkomastie, ein Libidoverlust sowie eine Impotenz, bei Frauen Zyklusunregelmäßigkeiten (15,17). Trat unter einer Dosis von < 50 mg Spironolacton pro Tag bei lediglich 6,9 % der Patienten in einer Studie eine Gynäkomastie auf, waren es bei einer Dosis von > 150 mg pro Tag 52,2 % (106). Eine neue Alternative zu Spironolacton erschließt sich durch den selektiven Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist Eplerenon. Bei identischer Dosierung besitzt Eplerenon nur 50 % der antagonistischen Wirkung am Mineralokortikoidrezeptor im Vergleich zu Spironolacton (15,17). Die Applikation von Eplerenon erfolgt aufgrund der geringen Halbwertszeit 2x täglich (15). Der größte Vorteil von Eplerenon ist das geringere Auftreten von endokrinen Nebenwirkungen, die oftmals die Compliance des Patienten limitieren (1,15,107,108). Hinsichtlich der Blutdruckreduktion zeigte sich in einer großen randomisierten klinischen Studie eine signifikant effektivere Reduktion der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte unter Spironolacton (75-225 mg/d) im Vergleich zu Eplerenon (100-300 mg/d) (108). Die Anwendung von Eplerenon zur Therapie des primären Hyperaldosteronismus ist in Deutschland „off-label use“, da eine Zulassung dieses Medikaments nur zur Therapie der Herzinsuffizienz existiert (17). In der Leitlinie der *Endocrine Society* wird aktuell aufgrund der noch geringen klinischen Erfahrung mit Eplerenon initial die Gabe von Spironolacton empfohlen. Bei Komplikationen wie z.B. einer limitierenden endokrinen Nebenwirkung kann eine Umstellung auf Eplerenon erfolgen (15). Besteht trotz der Einnahme eines Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten weiterhin eine Hypertonie, ist die Verschreibung eines zusätzlichen Antihypertensivums z.B. eines ACE-Hemmers oder eines Thiazid-Diuretikums indiziert (15). Bei einer Unverträglichkeit gegenüber Mineralokortikoidrezeptorantagonisten kann alternativ ein kaliumsparendes Diuretikum wie z.B. Amilorid verabreicht werden, allerdings ist der antihypertensive Effekt bei Patienten mit PHA i.d.R. deutlich schwächer ausgeprägt. Zusätzlich kommt es hierbei zu keiner Blockade des Mineralokortikoidrezeptors (14).

2 Material und Methoden

2.1 Patienten und Material

2.1.1 Ethikvotum

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität hat das Studienprotokoll der vorgelegten Arbeit geprüft und diesem zugestimmt (Studiennummer: 4682)

2.1.2 Einschlusskriterien

Patienten, deren Daten im Rahmen der Studie ausgewertet wurden, wiesen alle einen primären Hyperaldosteronismus aufgrund eines hormonaktiven unilateralen Nebennierenrindenadenoms auf und erhielten im Zeitraum von 2008 – 02/2014 eine unilaterale Adrenalektomie, d.h. eine komplette Entfernung der betroffenen Nebenniere, am Universitätsklinikum Düsseldorf.

Die Diagnose eines primären Hyperaldosteronismus aufgrund eines hormonaktiven unilateralen Nebennierenrindenadenoms wurde im Vorfeld der Adrenalektomie mithilfe eines positiven Screeningtests (ARQ >20), eines pathologischen Bestätigungstests (intravenöse Kochsalzbelastungstest oder seltener Fludrocortisonstest) sowie einer signifikanten Seitendifferenz im Rahmen einer selektiven Nebennierenvenenblutentnahme und / oder eines Adenom-verdächtigen CT-Befundes gestellt. Die selektive Nebennierenvenenblutentnahme wurde dabei nur in 20 (62,5%) von 32 Fällen durchgeführt. Die Patienten wurden am Universitätsklinikum Düsseldorf durch die nephrologische Klinik betreut. Die operative Versorgung erfolgte durch die Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf. Insgesamt unterzogen sich 44 Patienten im o.g. Zeitraum einer unilateralen Adrenalektomie, von denen allerdings fünf Patienten einer Auswertung ihrer Daten im Rahmen der vorliegenden

Dissertation widersprachen. Bei weiteren sieben Patienten konnten die benötigten Parameter nicht erhoben werden. Die übrigen 32 Patienten bildeten die Studienpopulation. Alle Patienten hatten bereits vor Beginn der Studie eingewilligt, an den beiden, dieser Studie übergeordneten klinischen Multizenter-Studien „Mephisto“ und „Conn-Register“ teilzunehmen. Diese Teilnahme beinhaltete u.a. die Einwilligung zur wissenschaftlichen Auswertung ihrer Daten. Für diese Multizenter-Studien lagen vor Beginn der Datenauswertung positive Vota aus 2008 (3027 Deutsches Conn-Register) und aus 2012 (3919 ENS@T-Datenbank) vor.

2.1.3 Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden alle Patienten, die als Ursache des primären Hyperaldosteronismus kein hormonaktives unilaterales Nebennierenrindenadenom aufwiesen. Gleiches gilt für Patienten, die zwar ein hormonaktives unilaterales Nebennierenrindenadenom aufwiesen, aber zum Zeitpunkt der Datenauswertung rein medikamentös therapiert wurden. Alle Patienten konnten einer Auswertung ihrer persönlichen Daten zu jedem Zeitpunkt der Studie widersprechen.

2.1.4 Patientendaten

Von 11 der 32 Patienten lagen zu Beginn der Studie bereits umfangreiche präoperative wie auch Follow-Up Datensätze vor. Die übrigen 21 Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt noch keine Follow-Up-Untersuchung am Universitätsklinikum Düsseldorf erhalten hatten, wurden telefonisch kontaktiert und ggf. in die „Allgemeine nephrologische Ambulanz (ANIF)“ zur Follow-Up-Untersuchung einbestellt, sofern die Patienten dies wünschten. Die Untersuchungen erfolgten auf freiwilliger Basis und dienten u.a. der Datenerfassung für das „Conn-Register“. Insgesamt nahmen 11 Patienten dieses Angebot wahr. 10 Patienten

erhielten eine vergleichbare Follow-Up-Untersuchung an einer externen Klinik bzw. bei einem niedergelassenen Facharzt oder Hausarzt.

2.1.5 Material

In der nephrologischen Ambulanz bzw. beim niedergelassenen Kollegen wurde den Patienten früh morgens Blut für eine laborchemische Untersuchung abgenommen. Nach einem standardisierten Protokoll im Rahmen des „Conn-Registers“ wurden dabei zu definierten Zeitpunkten (präoperativ, nach 6, 12, 24, 36 Monaten...) u.a. folgende Parameter im Blut bestimmt:

- kleines Blutbild
- Natrium, Kalium
- Aldosteron
- Reninkonzentration (direkt)
- Glomeruläre Filtrationsrate
- Kreatinin
- Cystatin C
- Albumin
- NT-proBNP
- 24-Stunden-Blutdruckmessung
- sowie weitere Parameter, die bei der Datenauswertung, bezogen auf die Fragestellungen dieser Studie nicht berücksichtigt wurden. Die Bestimmung der Parameter Aldosteron und Reninkonzentration erfolgte durch das Labor Dr. Limbach unter Verwendung der „Chemolumineszenz Assays (CLIA) der Fa. DiaSorin (LIAISON® Aldosterone, CLIA und LIAISON®, Direct Renin, CLIA)“ (125). Die Referenzwerte für Aldosteron und Renin, sowie der Cut-off Wert für ARQ wurde vom Labor Dr. Limbach wie folgt angegeben:

Tabelle 2: Referenzbereiche Aldosteron und Renin (Labor Dr. Limbach)(125)

	Renin	Aldosteron
liegend	1,7 – 23,9 ng/l	11,7 – 236 ng/l
stehend	2,6 – 27,7 ng/l	22,1 – 353 ng/l

Tabelle 3: Cut-off für den ARQ (Labor Dr. Limbach) (125)

Cut-off	Sensitivität	Spezifität
20	92 %	86%

Tabelle 3: Cut-off für ARQ (Aldosteron: ng/l, Renin: ng/l) (125)

Die Patienten wurden gebeten zusätzlich eine Spontanurinprobe zur Bestimmung der Albumin-Kreatinin-Ratio und des Gesamteiweißgehaltes im Urin abzugeben. Bei allen Patienten wurden sowohl präoperativ als auch im Rahmen der Follow-Up-Untersuchung die Anzahl der antihypertensiven Medikamente sowie der Office- Blutdruck, d.h. der Blutdruck zum Zeitpunkt der Untersuchung, bestimmt. Für die Messung des Office-Blutdrucks wurde der systolische und diastolische Blutdruck nach einer Ruhephase von fünf Minuten im Sitzen drei Mal in Folge gemessen. Der Mittelwert der drei Messungen ergab den Office-Blutdruck.

Bei knapp der Hälfte der Patienten (40,6 %) wurde zudem eine 24-Stunden-Blutdruckmessung (Spacelabs Healthcare für Windows) am Universitätsklinikum Düsseldorf oder extern durchgeführt. Der Smoothness Index (SI) ist eine Messgröße, die es ermöglicht, den Therapieeffekt einer antihypertensiven Medikation, ausgehend vom 24-Stunden Blutdruckprofil eines Patienten darzustellen. Voraussetzung für eine optimale Berechnung des Smoothness Index in diesem Zusammenhang ist das Absetzen sämtlicher antihypertensiven Medikamente vor der Durchführung der initialen 24-Stunden Blutdruckmessung. Dabei muss stets individuell entschieden werden, ob ein Absetzen aller antihypertensiven Medikamente bei dem zu untersuchenden Patienten medizinisch vertretbar ist (109). In den 24 Stunden erfolgte tagsüber im Zeitabstand von 15-20 Minuten und nachts im Zeitabstand von 30 Minuten eine Messung des Blutdrucks, um unphysiologische Schwankungen im zirkadianen Blutdruckprofil zu detektieren.

Je nach Gerät und Einstellungen schwankten die Messintervalle um einige Minuten zwischen den untersuchten Patienten.

Aus den vorliegenden Messprotokollen der 24-Stunden Blutdruckmessungen wurde der Smoothness Index jeweils für die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte folgendermaßen berechnet:

$$SI = \frac{\text{durchschnittliche Blutdrucksenkung pro Stunde}}{\text{Standardabweichung}} \quad \text{Gl. 2}$$

Der Smoothness Index ist somit umso niedriger, je geringer die Blutdrucksenkung pro Stunde und je höher die Standardabweichung der Blutdrucksenkungen ist. Bei einer stark ausgeprägten Blutdrucksenkung pro Stunden und / oder einer geringen Standardabweichung der Blutdrucksenkungen, ist der Wert für den Smoothness Index entsprechend höher (109).

Alle laborchemischen Untersuchungen erfolgten therapiebedingt als Bestandteil der Nachsorge der Adrenalectomie. Es fanden keine speziellen, studienbedingten Untersuchungen statt.

2.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mithilfe von Excel® (Microsoft 2011) und der Version 22 des Statistikprogramms SPSS®. Vor Beginn der Auswertung wurden die Datensätze auf Fehler und Plausibilität überprüft. Anschließend wurden die erhobenen Parameter deskriptiv dargestellt. Zur statistischen Auswertung der Studienhypothesen wurde der Wilcoxon Test für nicht normalverteilte Stichproben angewandt. Dabei wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen. Für metrische Daten wurde der *Mittelwert ± Standardabweichung* sowie die *Spanne (Range)* angegeben. Alle patientenbezogenen Daten wurden anonymisiert und könne somit nie wieder einer

bestimmten Person zugeordnet werden. Den Datensätzen wurde dabei jeweils eine beliebige Nummer zugewiesen.

3 Ergebnisse

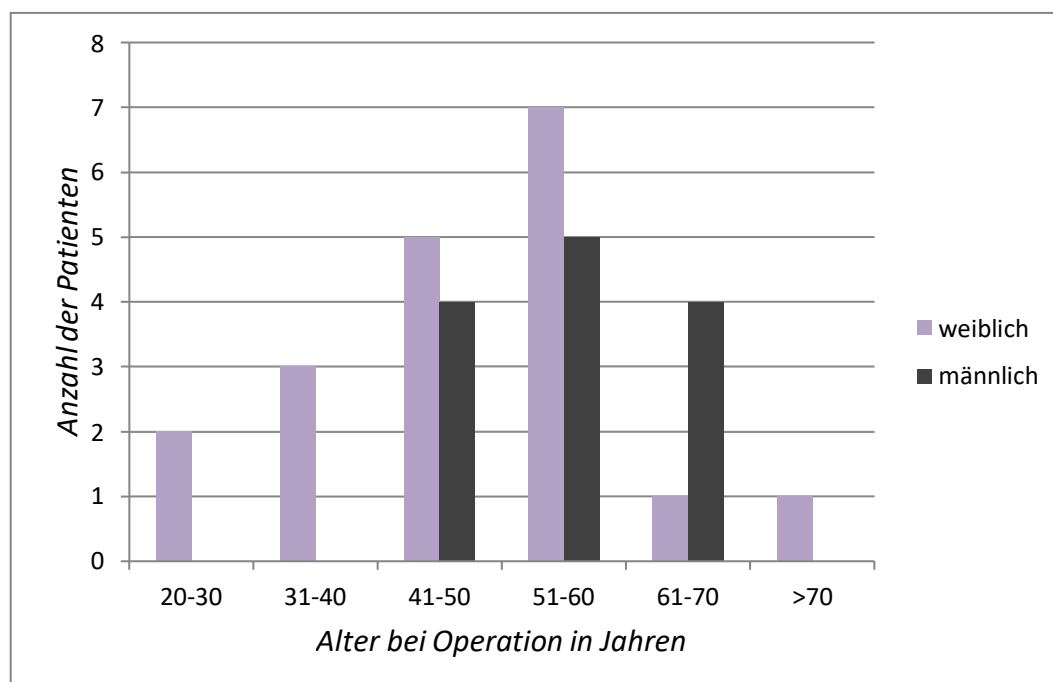
3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Es wurden die Daten von 32 Patienten mit einem primären Hyperaldosteronismus und einem hormonaktiven unilateralen Nebennierenrindenadenom ausgewertet, die im Zeitraum von 2008 – 02/2014 eine unilaterale Adrenalectomie am Universitätsklinikum Düsseldorf erhalten haben.

Unter den 32 Patienten waren 19 weiblichen (59,4%) und 13 männlichen (40,6%) Geschlechts. Das durchschnittliche Lebensalter zum Zeitpunkt der Operation lag bei $50,8 \pm 10,79$ Jahren (*SD*; *Range* von 26 bis 71 Jahren). Die Frauen wiesen mit 48,2 Jahren ein geringeres durchschnittliches Lebensalter am Tag der Operation auf als die Männer. Das durchschnittliche Lebensalter der männlichen Patienten lag bei 54,5 Jahren.

Abbildung 2: Altersverteilung (in Jahren) der Patienten zum Zeitpunkt der Operation



3.1.2 Lokalisation und Größe der Nebennierenrindenadenome

17 Patienten (53,1%) wiesen ein Adenom auf der rechten Seite auf, und 15 Patienten (46,9%) auf der linken Seite. Angaben zur Größe des Adenoms durch den Pathologen lagen nur in 24 (75%) der 32 Fälle vor. Die mittlere Größe betrug $2,3 \pm 1,61$ cm (*SD*; *Range* von 0,5 bis 8 cm). In fünf Fällen (15,6%) war das Adenom vom restlichen Gewebe nicht eindeutig abgrenzbar, und in drei Fällen (9,4%) konnte der Pathologe kein Adenom sicher im eingeschickten Präparat nachweisen.

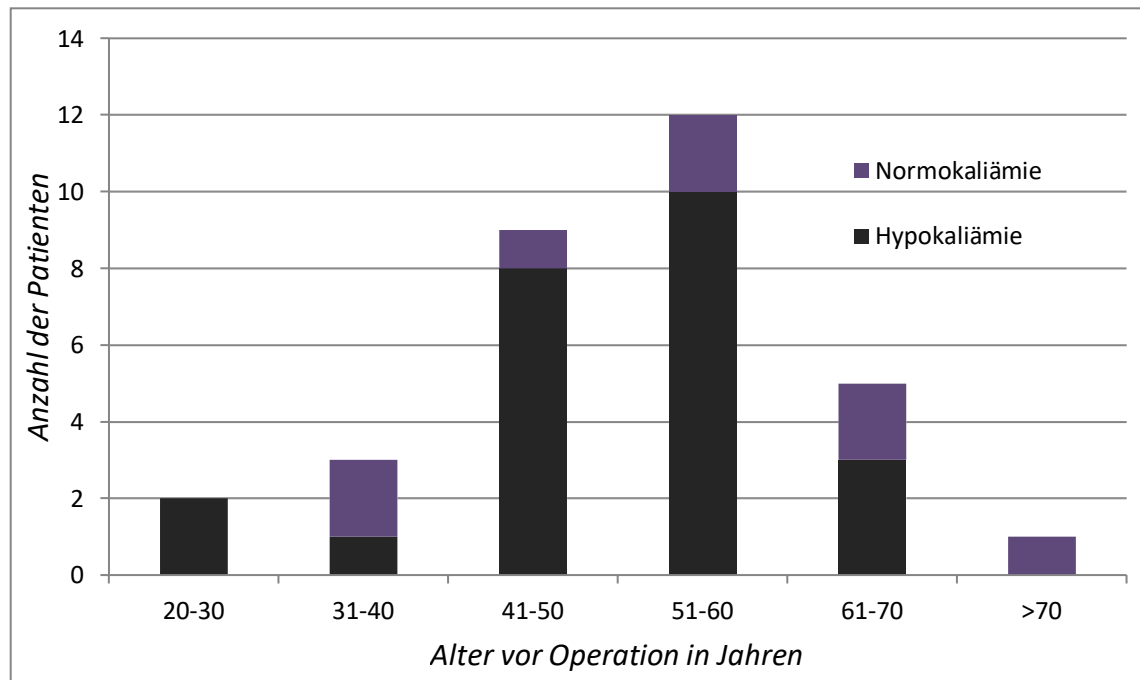
3.1.3 Präoperative Kaliumwerte und Nierenfunktion

Kalium

Präoperativ sowie bei der Follow-Up Untersuchung wurden definierte Parameter im Blut und Urin der Patienten bestimmt.

Initial wiesen 24 (75%) der 32 Patienten eine Hypokaliämie ($< 3,5$ mmol/l) auf und acht Patienten (25%) zeigten Kaliumwerte im Referenzbereich (3,5 – 5,0 mmol/l). Eine Hyperkaliämie konnte bei keinem Patienten nachgewiesen werden. Im Mittel lag der Kaliumwert bei $3,18 \pm 0,5$ mmol/l (*SD*; *Range* von 1,9 bis 4,8 mmol/l). Eine relevante Häufung von hypokaliämischen Werten in einer bestimmten Altersklasse konnte in der untersuchten Studienpopulation nicht nachgewiesen werden (*Abb.3*)

Abbildung 3: Verteilung der präoperativen Kaliumwerte in Abhängigkeit vom Lebensalter der Patienten



Nierenfunktion/ eGFR/ Albuminurie

Zur Abschätzung der Nierenfunktion wurden Cystatin C ($n=24$) und die Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) nach der CKD-EPI Formel ($n=32$) im Serum der Patienten bestimmt. Das Cystatin C lag im Durchschnitt bei $0,9 \pm 0,64$ mg/l (SD; Range von 0,3 bis 3,7 mg/l, $n=24$), die Glomeruläre Filtrationsrate bei $91,94 \pm 25,1$ ml/min/1,73 m² (SD; Range von 12,6 bis 137,5 ml/min/1,73 m²).

Demnach wiesen 11 Patienten (34,4%) präoperativ eine Niereninsuffizienz Stadium G2, ein Patient (3,1%) eine Niereninsuffizienz Stadium G4 und ein Patient (3,1%) eine Niereninsuffizienz Stadium G5 auf. Die übrigen 19 Patienten präsentierten sich mit einer altersentsprechend, weitgehend normalen Nierenfunktion (G1).

Tabelle 4: Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz (präoperativ)

	Std. G1	Std. G2	Std. G3a	Std. G3b	Std. G4	Std. G5
Anzahl Patienten	19(59,4%)	11(34,4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)

Abbildung. 4: Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des primären Hyperaldosteronismus

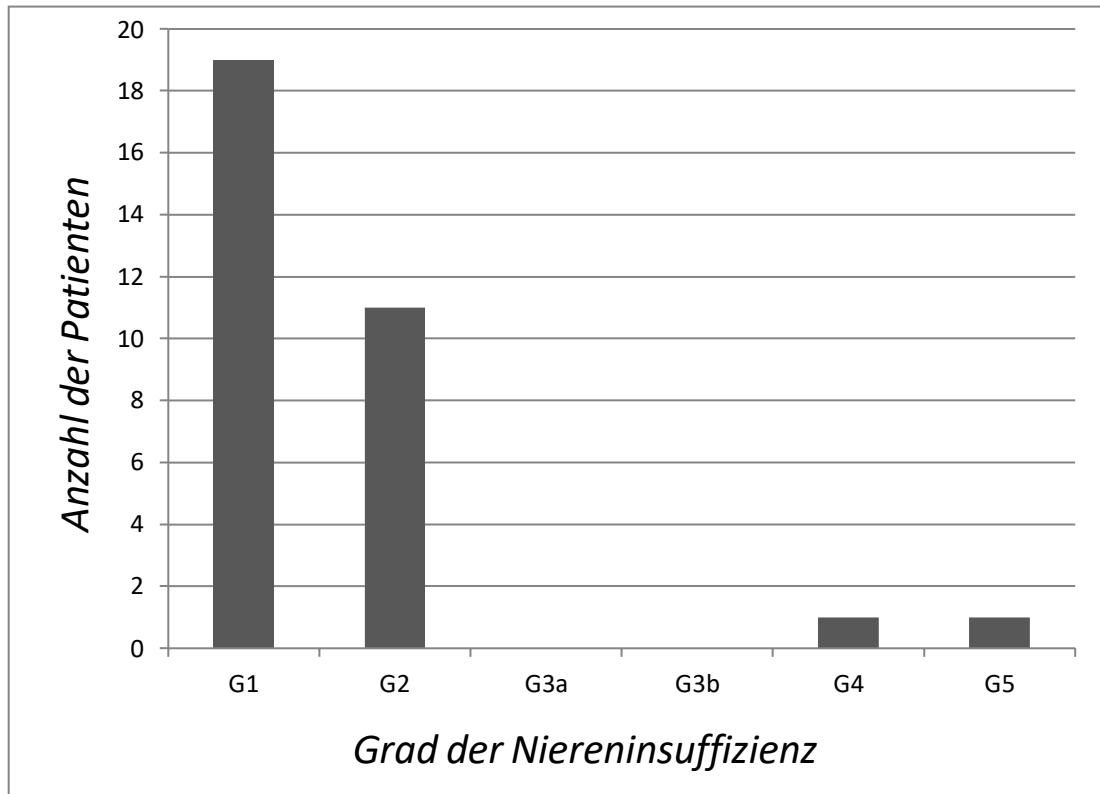


Abbildung 4: Die Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz erfolgte anhand der GFR (berechnet nach der CKD-EPI Formel).

Stadium G1: $GFR > 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$
 Stadium G2: $GFR 60 - 89 \text{ ml/min/1,73m}^2$
 Stadium G3a: $GFR 45 - 59 \text{ ml/min/1,73m}^2$
 Stadium G3b: $GFR 30 - 44 \text{ ml/min/1,73m}^2$
 Stadium G4: $GFR 15 - 29 \text{ ml/min/1,73m}^2$
 Stadium G5: $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$

Tabelle 5: Präoperative Laborwerte in Abhängigkeit vom Stadium der Niereninsuffizienz

	n	Alter	Kalium	Renin	Aldosteron	ARQ	NTproBNP
G1	19	47	3,2	2,4	229,4	121,2	150 (n=9)
G2	11	56,4	3,1	3,9	264,3	157,8	246 (n=7)
G3a	0						
G3b	0						
G4	1	69	3,9	2,1	972	463	n.B
G5	1	42	2,7	1	176	176	n.B
Gesamt 32							

Tabelle 6: Stadium der Niereninsuffizienz und Albuminurie

	A1	A2	A3	n
G1	10	6	1	17
G2	7	4	0	11
G3a	0	0	0	0
G3b	0	0	0	0
G4	0	1	0	1
G5	0	0	1	1
				Gesamt 30

Stadium A1: < 30 mg
 Stadium A2: 30-300 mg
 Stadium A3: > 300 mg

3.1.4 Präoperativer Aldosteron-Renin-Quotient

Bei jedem Patienten wurde im Rahmen der Screening-Untersuchung auf einen primären Hyperaldosteronismus der Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) wie folgt bestimmt:

$$\text{Aldosteron} - \text{Renin} - \text{Quotient} = \frac{\text{Aldosteron} \left(\frac{\text{ng}}{\text{l}} \right)}{\text{Renin} \left(\frac{\text{ng}}{\text{l}} \right)} \quad \text{Gl. 1}$$

Trotz größter Bemühungen war es nicht immer möglich bei allen Patienten die antihypertensive Medikation vor der Bestimmung des ARQs abzusetzen, ohne die Gesundheit der Patienten unnötig zu gefährden. Der durchschnittliche Aldosteronwert lag präoperativ bzw. beim Erstkontakt am Universitätsklinikum Düsseldorf bei $262,95 \pm 219,74$ ng/l (*SD*; *Range* von 48 bis 972 ng/l), der durchschnittliche Reninwert bei $2,83 \pm 3,36$ ng/l (*SD*; *Range* von 0,9 bis 19 ng/l). Dadurch ergab sich ein mittlerer ARQ von $145,04 \pm 114,61$ (*SD*; *Range* von 25 bis 463).

3.1.5 Präoperativer Praxis Blutdruck

Beim Erstkontakt der Patienten am Universitätsklinikum Düsseldorf wurde ein Praxis Blutdruck, d.h. ein Blutdruck zum Zeitpunkt der Untersuchung von Mitarbeitern der nephrologischen Klinik, bestimmt. Für die Messung des Praxis-Blutdrucks wurde der systolische und diastolische Blutdruck nach einer Ruhephase von fünf Minuten im Sitzen drei Mal in Folge gemessen. Der Mittelwert der drei Messungen ergab den Praxis Blutdruck. Die Messungen erfolgten unter der individuellen antihypertensiven Medikation.

Hinsichtlich des systolischen Blutdrucks offenbarte sich ein Durchschnittswert von $162 \pm 20,99$ mmHg (*SD*; *Range* von 125 bis 207 mmHg, $n = 32$).

Tabelle 7: Präoperativer systolischer Praxis Blutdruck

	Mittelwert	SD	Max.	Min.	Range	n
Praxis Blutdruck systolisch	162,1	20,99	207	125	125 - 207	32

Der diastolische Praxis Blutdruck präsentierte sich präoperativ mit einem Mittelwert von $94,94 \pm 13,68$ mmHg (*SD*; *Range* von 70 bis 130, $n = 32$).

Tabelle 8: Präoperativer diastolischer Praxis Blutdruck

	Mittelwert	SD	Max.	Min.	Range	n
Praxis Blutdruck diastolisch	94,94	13,68	130	70	70 - 130	32

3.1.6 Präoperative antihypertensive Medikation

Die Anzahl der antihypertensiven Medikamente vor der Adrenalektomie belief sich im Mittel auf $3,38 \pm 1,98$ Medikamente pro Patient (*SD*; *Range* von 1 bis 8 Medikamente $n=32$).

3.1.7 Präoperative Urinanalyse

In einer Spontanurinprobe wurden der Albumin-, Kreatinin- und der Gesamteiweißgehalt bestimmt. Dort zeigte sich ein durchschnittlicher Albumingehalt von $67 \pm 125,81$ mg/l (*SD*; *Range* von 12 bis 568 mg/l, $n=29$). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass für Albuminwerte < 12 mg/l zur besseren statistischen Auswertung der Wert 12 mg/l angenommen wurde. Der mittlere Kreatininwert im Urin lag bei $109,13 \pm 81,41$ mg/dl (*SD*; *Range* von 20,7 bis 326,1 mg/dl, $n=30$). Analog zur statistischen Auswertung der Albuminwerte wurden bei der Auswertung der Kreatininwerte für Werte < 20 mg/dl, der Wert 20 mg/dl angenommen.

Tabelle 9: Präoperative Werte im Urin der Patienten

	Mittelwert	SD	Max.	Min.	Range	N
Kreatinin i. U. (mg/dl)	109,13	81,41	326,1	20,7	20,7 - 326,1	30
Albumin i. U. (mg/l)	67	125,82	568	12	12 – 568	29
Albumin-Kreatinin-Ratio (mg/gCr)	113,19	263,72	5,1	1081,9	5,1 - 1081,9	29

3.1.8 Zusammenfassung präoperativer Laborparameter

Tabelle 10: Präoperative Laborparameter im Blut der Patienten

	Mittelwert	SD	Max.	Min.	Range	N
Kalium (mmol/l)	3,18	0,5	4,8	1,9	1,9 - 4,8	32
Renin (ng/l)	2,83	3,36	19	0,9	0,9 - 19	32
Aldosteron (ng/l)	262,95	219,74	972	48	48 - 972	32
Albumin i.S (g/dl)	4,47	0,3	5	3,9	3,9 - 5	28
NTproBNP (pg/ml)	192,06	180,52	695	22	22 - 695	16
GFR CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	91,94	25,1	137,5	12,6	12,6- 137,5	32
Kreatinin i.S. (mg/dl)	0,97	0,83	5,2	0,4	0,4 - 5,2	32
Cystatin C i.S. (mg/l)	0,9	0,64	3,7	0,3	0,3 - 3,7	25
BMI (kg/m ²)	29,53	6,94	41,6	18,4	18,4 - 41,6	21

3.1.9 Kaliumwerte und eGFR nach Adrenalektomie

Kalium

Die Follow-Up Untersuchung (optimalerweise angedacht ein Jahr nach der Adrenalektomie) wurde im Median 16 Monate (*M* 20,6 Monate, *Range* von 7 bis 65 Monaten, *n*=32) nach der Adrenalektomie wahrgenommen.

Wiesen präoperativ 24 Patienten (75%) eine Hypokaliämie auf, hatte zum Zeitpunkt der Follow-Up Untersuchung kein einziger Patient mehr eine Hypokaliämie. In 90,6% der Patienten (*n*=29) normalisierte sich der Kaliumwert 1 Jahr nach der Adrenalektomie mit einem Mittelwert von $4,43 \pm 0,42$ mmol/l (*SD*; *Range* von 3,7 bis 5,4 mmol/l, *n*=32). 9,4% der Patienten zeigten erhöhte Kaliumwerte (*n*=3).

Nierenfunktion/ eGFR/ Albuminurie

Im Gegensatz dazu konnte eine Verbesserung der Nierenfunktion nach der Adrenalektomie in der untersuchten Studienpopulation nicht beobachtet werden. Alle im Serum gemessenen Nierenparameter zeigten durchschnittlich schlechtere Werte in der Follow-Up Untersuchung als präoperativ. Der durchschnittliche Kreatininwert im Serum lag bei $1,3 \pm 1,3$ mg/dl (*SD*; *Range* von 0,7 bis 8,2 mg/dl, *n*=32), im Vergleich präoperativ bei *M*=0,97 mg/dl. Das Cystatin C im Serum war mit durchschnittlich $1,2 \pm 1,4$ mg/l (*SD*; *Range* von 0,3 bis 7,8 mg/l, *n*=24) ebenfalls höher als präoperativ *M*=0,9 mg/l. Die eGFR betrug zum Zeitpunkt der Follow-Up Untersuchung $72,5 \pm 22,2$ ml/min/1,73 m² (*SD*; *Range* von 7,2 bis 111,8 ml/min/1,73 m²). Eine Gegenüberstellung der präoperativen und Follow-Up Werten sind der *Tabelle 12* zu entnehmen.

20 Patienten (62,5%) wiesen bei der Follow-Up Untersuchung eine Niereninsuffizienz Stadium G2, zwei Patienten (6,2%) eine Niereninsuffizienz Stadium G3a, drei Patienten (9,4%) eine Niereninsuffizienz Stadium G3b und ein Patient (3,1%) eine Niereninsuffizienz Stadium G5 auf. Präsentierten sich präoperativ noch 19 Patienten (59,4%) mit einer altersentsprechend normalen Nierenfunktion, waren es im Setting des Follow-Ups nur noch sechs Patienten (18,8%)

(G1). Eine Gegenüberstellung der Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz präoperativ und zum Zeitpunkt der Follow-Up Untersuchung ist der *Tabelle 11* zu entnehmen.

Tabelle 11: Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz Initial und zum Zeitpunkt der Follow-Up Untersuchung

n=32	Std. G1	Std. G2	Std. G3a	Std. G3b	Std. G4	Std. G5
Initial	19(59,4%)	11(34,4%)	0(0%)	0(0%)	1(3,1%)	1(3,1%)
Follow-Up	6(18,8%)	20(62,5%)	2(6,2%)	3(9,4%)	0 (0%)	1(3,1%)

Abbildung 5: Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz zum Zeitpunkt der Follow-Up Untersuchung.

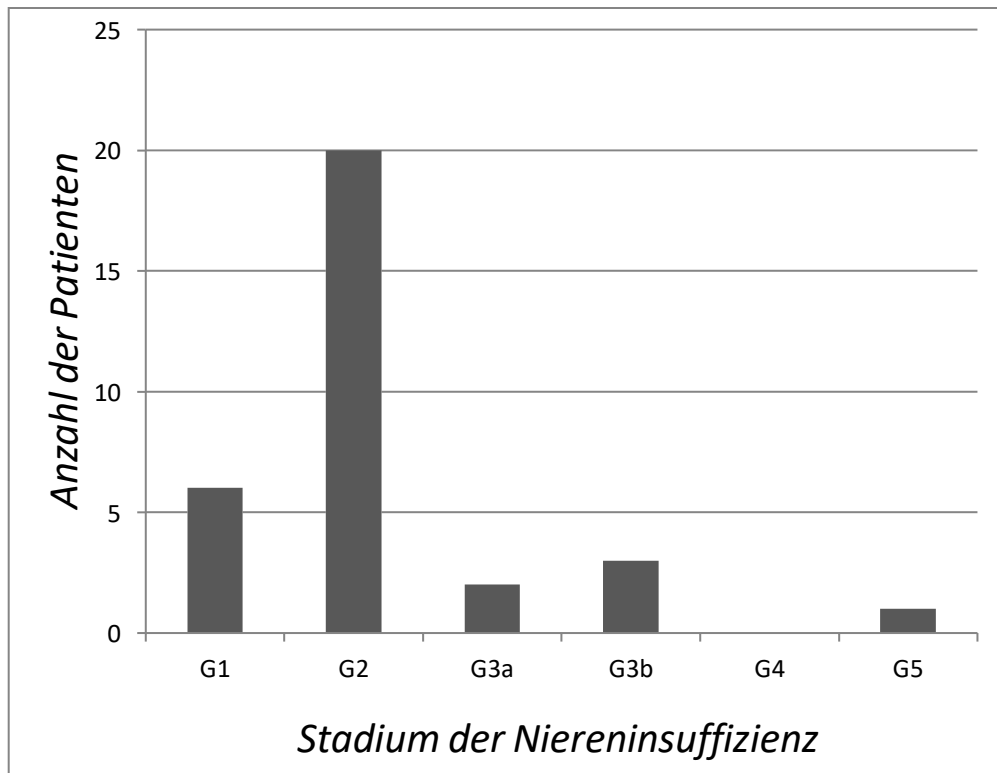


Abbildung 5: Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz zum Zeitpunkt der Follow-Up Untersuchung. Die Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz erfolgte anhand der GFR (berechnet nach der CKD-EPI Formel).

Stadium G1: $GFR > 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$
 Stadium G2: $GFR 60 - 89 \text{ ml/min/1,73m}^2$
 Stadium G3a: $GFR 45 - 59 \text{ ml/min/1,73m}^2$
 Stadium G3b: $GFR 30 - 44 \text{ ml/min/1,73m}^2$
 Stadium G4: $GFR 15 - 29 \text{ ml/min/1,73m}^2$
 Stadium G5: $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$

Eine Gegenüberstellung der Nierenparameter präoperativ und zum Zeitpunkt der Follow-Up Untersuchung ist in der nachfolgenden *Tabelle 12* nochmals anschaulich dargestellt.

Tabelle 12: Vergleich der präoperativen vs. Follow-Up Nierenparameter im Blut

	Initial		Follow-Up		N
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Kreatinin (mg/dl)	0,9	0,8	1,3	1,3	32
Cystatin C (mg/l)	0,9	0,6	1,2	1,4	24
GFR-CKD EPI ml/min/1,73m ²	91,9	25,1	72,5	22,2	32

Tabelle 13: Follow-Up Laborwerte in Abhängigkeit vom Stadium der Niereninsuffizienz

	n	Alter	Kalium	Renin	Aldosteron	ARQ	NTproBNP
G1	6	39,3	4,2	11,3	79	8,1	224,2 (n=4)
G2	20	54,2	4,3	64,9	69,5	2,9	121,7 (n=16)
G3a	2	67	5,1	14,7	11	2,3	n.b
G3b	3	59,6	4,8	151	39,3	0,85	n.b
G4	0						
G5	1	43	5,2	4,3	34	7,9	n.b
Gesamt 32							

Tabelle 14: Stadium der Niereninsuffizienz und Albuminurie (Follow-Up)

	A1	A2	A3	n
G1	2	3	0	5
G2	12	8	0	20
G3a	0	1	0	1
G3b	2	1	0	3
G4	0	0	0	0
G5	0	0	0	0
Gesamt 29				

Stadium A1: < 30 mg
 Stadium A2: 30-300 mg
 Stadium A3: > 300 mg

Im Folgenden sind die Follow-Up Werte für Albumin im Serum (n=24), BMI (n=17) und NT-proBNP im Serum (n=20) tabellarisch aufgeführt.

Tabelle 15: Follow-Up Laborparameter im Blut

	Mittelwert	SD	Max.	Min.	Range	N
Kalium (mmol/l)	4,4	0,4	5,4	3,7	3,7 - 5,4	32
Renin (ng/l)	57,9	107	475	3,3	3,3 – 475	32
Aldosteron (ng/l)	65,4	56,5	294	11	11 – 294	32
Albumin i.S. (g/dl)	4,4	0,3	4,8	3,9	3,9 - 4,8	24
NTproBNP (pg/ml)	112,6	78,8	325	35	35 – 325	20
GFR CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	72,5	22,2	111,8	7,2	7,2 - 111,8	32
Kreatinin i.S. (mg/dl)	1,3	1,3	8,2	0,7	0,7 - 8,2	32
Cystatin C i.S. (mg/l)	1,2	1,4	7,8	0,3	0,3 - 7,8	24
BMI (kg/m ²)	28,6	6,4	40,9	19,1	19,1 - 40,9	17

3.1.10 Follow-Up Aldosteron-Renin-Quotient

Der präoperative Aldosteron-Renin-Quotient, der beim Erstkontakt der Patienten am Universitätsklinikum Düsseldorf gemessen wurde lag im Durchschnitt bei $145 \pm 114,6$ (*SD*; *Range* von 25 bis 463) mit einem mittleren Aldosteronwert von $262,9 \pm 219,7$ ng/l (*SD*; *Range* von 48 bis 972 ng/l) und einem mittleren Reninwert von $2,8 \pm 3,4$ ng/l (*SD*; *Range* von 0,9 bis 19 ng/l).

Tabelle 16: Gegenüberstellung Aldosteron, Renin sowie Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ) präoperativ und zum Zeitpunkt der Follow-Up Untersuchung

	Initial		Follow-Up		
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	N
ARQ	145	114,6	3,8	3,8	32
Aldosteron (ng/l)	262,9	219,7	65,4	56,5	32
Renin (ng/l)	2,8	3,4	57,9	107	32

Nach der Adrenalektomie kam es bei allen Patienten zu einem signifikanten Abfall des ARQs. Zum Zeitpunkt der Follow-Up Untersuchung betrug der durchschnittliche ARQ $3,8 \pm 3,8$ (*SD*; *Range* von 0,07 bis 19,2). Die Messung von Aldosteron im Blut ergab einen durchschnittlichen Wert von $65,4 \pm 56,5$ ng/l (*SD*; *Range* von 11 bis 294 ng/l), von Renin im Blut einen durchschnittlichen Wert von $57,9 \pm 107$ ng/l (*SD*; *Range* von 3,3 bis 475 ng/l).

Die statistische Auswertung der präoperativen und Follow-Up ARQ-Werte erfolgte unter Anwendung des Wilcoxon-Tests für nicht normalverteilte Stichproben. In der untersuchten Studienpopulation zeigte sich eine hoch signifikante ($p = < 0,01$) Verbesserung / Normalisierung des ARQs unterhalb des „Cut-Off“-Wertes für einen primären Hyperaldosteronismus bei allen Patienten.

Tabelle 17: Gegenüberstellung des Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ) präoperativ vs. zum Zeitpunkt der Follow-Up Untersuchung

	Präoperativ		Follow-Up		p
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
ARQ	145	114,6	3,8	3,8	< 0,01

Abbildung 6: Vergleich der Aldosteron-Renin-Quotienten präoperativ vs. zum Zeitpunkt der Follow-Up Untersuchung

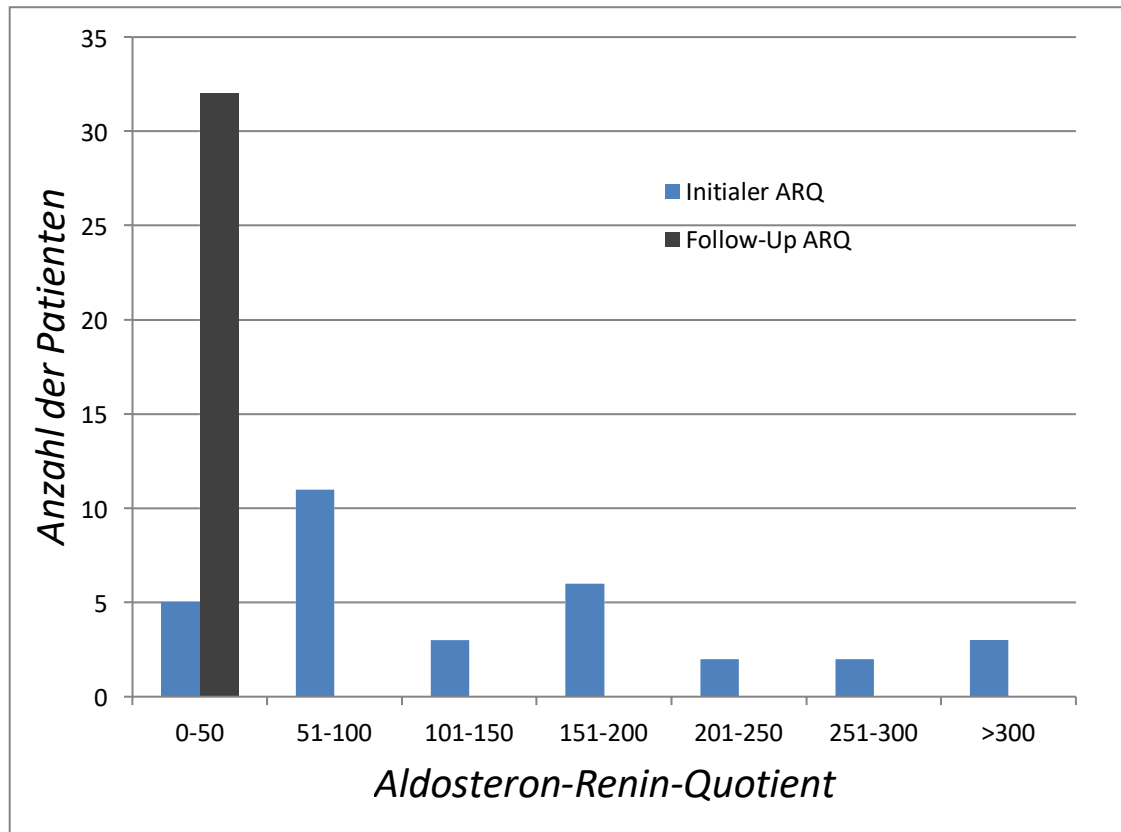


Tabelle 18: Gegenüberstellung der präoperativen vs. Follow-Up Parameter im Urin der Patienten

	Initial		Follow-Up		N
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Kreatinin i.U. (mg/dl)	109,1	81,4	120,3	116,4	31/30
Albumin i.U. (mg/l)	67	125,8	21,2	19,4	31/29
Albumin-Kreatinin-Ratio (mg/gCr)	113,2	263,7	28,9	22,7	31/29

3.1.11 Follow-Up Praxis Blutdruck

Analog zur Messung des präoperativen Praxis Blutdrucks wurde am Tag der Follow-Up Untersuchung ein Praxis Blutdruck ermittelt.

Dabei ergab sich für den systolischen Blutdruck ein Durchschnittswert von $131,1 \pm 20,9$ mmHg (*SD*; *Range* von 97 bis 180 mmHg).

Tabelle 19: Follow-Up systolischer Praxis Blutdruck

	Mittelwert	SD	Max.	Min.	Range
Praxis Blutdruck systolisch	131,1	20,9	180	97	97 - 180

Der diastolische Praxis Blutdruck wies am Tag der Follow-Up Untersuchung einen durchschnittlichen Wert von $82,3 \pm 13,3$ mmHg (*SD*; *Range* von 60 bis 114 mmHg) auf.

Tabelle 20: Follow-Up diastolischer Praxis Blutdruck

	Mittelwert	SD	Max.	Min.	Range
Praxis Blutdruck diastolisch	82,3	13,3	114	60	60 – 114

Zusammenfassend präsentierten sich 22 Patienten mit normotensiven Blutdruckwerten, vier mit einer Hypertonie Grad 1, zwei Patienten mit einer Hypertonie Grad 2 und vier Patienten mit einer Hypertonie Grad 3. Im Vergleich dazu waren es präoperativ noch drei Patienten mit normotensiven Blutdruckwerten, sieben Patienten mit einer Hypertonie Grad 1, 12 Patienten mit einer Hypertonie Grad 2 und 10 Patienten mit einer Hypertonie Grad 3.

3.1.12 24- Stunden-Blutdruckprofil inkl. Smoothness Index

Bei 13 (40,6%) der 32 Patienten wurde sowohl präoperativ als auch im Setting der Follow-Up Untersuchung eine ambulante 24-Stunden Blutdruckmessung durch den Hausarzt oder einen Mitarbeiter des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt. In den 24 Stunden erfolgte tagsüber im Zeitabstand von 15-20 Minuten und nachts im Zeitabstand von 30 Minuten eine Messung des Blutdrucks, um unphysiologische Schwankungen im zirkadianen Blutdruckprofil zu detektieren.

Aus den vorliegenden Messprotokollen der 24-Stunden Blutdruckmessungen der 13 untersuchten Patienten wurde der Smoothness Index jeweils für die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte folgendermaßen berechnet:

$$SI = \frac{\text{durchschnittliche Blutdrucksenkung pro Stunde}}{\text{Standardabweichung}} \quad \text{Gl.2}$$

Bei der Auswertung der präoperativ erhobenen Blutdruckwerte im Rahmen der 24-Stunden Blutdruckmessung zeigte sich für die systolischen Blutdruckwerte

ein Smoothness Index mit einem Mittelwert von $1,7 \pm 0,9$ (*SD*; *Range* von 0,2 bis 4, $n = 13$). Der präoperative Smoothness Index für die diastolischen Blutdruckwerte lag mit einem Mittelwert von $1,5 \pm 0,7$ (*SD*; *Range* von 0,5 bis 3, $n = 13$) wie erwartet unter dem Smoothness Index für die systolischen Werte.

Tabelle 21: Smoothness Index (SI) präoperativ

	Mittelwert	SD	Max.	Min.	Range	n
Systolischer SI	1,7	0,9	4	0,2	0,2-4	13
Diastolischer SI	1,5	0,7	3	0,5	0,5-3	13

Im Setting der Follow-Up Untersuchung wurde bei den 13 Patienten, die sich zuvor präoperativ einer 24-Stunden Blutdruckmessung unterzogen haben, eine ambulante 24-Stunden Blutdruckmessung durchgeführt und anschließend der Smoothness Index bestimmt. Durchschnittlich ergab dieser systolisch einen Mittelwert von $2,1 \pm 0,7$ (*SD*; *Range* von 1,1 bis 3,7, $n = 13$) und diastolisch einen Mittelwert von $1,6 \pm 0,7$ (*SD*; *Range* von 0,6 bis 3,4, $n = 13$).

Tabelle 22: Smoothness Index (SI) zum Zeitpunkt der Follow-Up Untersuchung

	Mittelwert	SD	Max.	Min.	Range	n
Systolischer SI	2,1	0,7	3,7	1,1	1,1-3,7	13
Diastolischer SI	1,6	0,7	3,4	0,6	0,6-3,4	13

Unter Anwendung des Wilcoxon-Tests für nicht normalverteilte Stichproben wurden die vorliegenden Daten hinsichtlich der aufgestellten Hypothese „Bei Patienten mit primären Hyperaldosteronismus und hormonaktivem unilateralem Nebennierenrindenadenom führt die Adrenalektomie ca. ein Jahr nach der Operation zu einer Verbesserung des 24-Stunden Blutdruckprofils mit verbessertem Smoothness Index“ überprüft. Dabei zeigte sich im untersuchten Patientenkollektiv, dass es weder bezüglich der systolischen Werte ($p = 0,15$) noch bezüglich der diastolischen Werte ($p = 0,53$) zu einer statistisch signifikanten (d.h., $p < 0,05$) Verbesserung des Smoothness Index nach der Adrenalektomie kam.

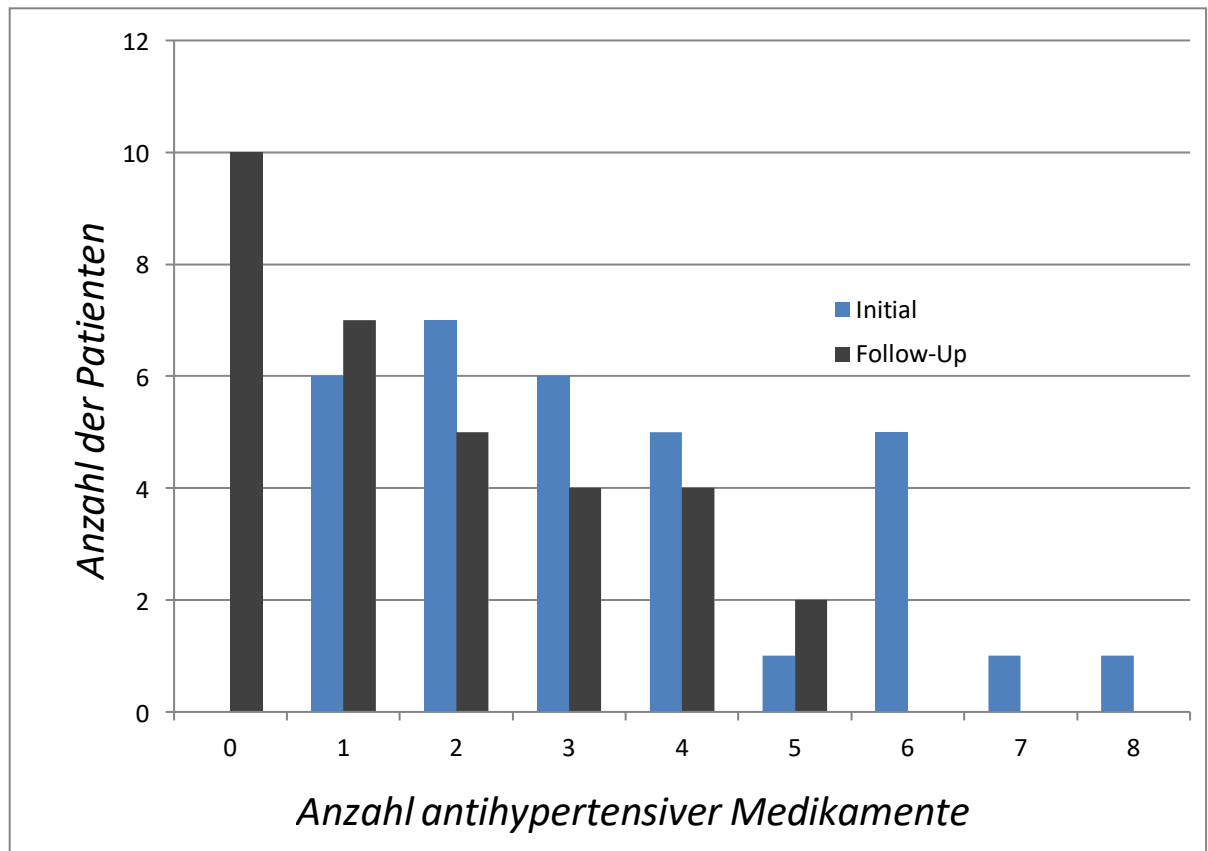
Tabelle 23: Gegenüberstellung SI präoperativ vs. zum Zeitpunkt der Follow- Up Untersuchung

	Präoperativ		Follow-Up		
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	p
Systolischer SI	1,7	0,9	2,1	0,7	0,15
Diastolischer SI	1,5	0,7	1,6	0,7	0,53

3.1.13 Antihypertensive Medikation zum Zeitpunkt der Follow-Up Untersuchung

Die Anzahl der antihypertensiven Medikamente betrug bei der Follow-Up Untersuchung im Mittel $1,72 \pm 1,63$ Medikamente pro Person (*SD*; Medikamente, *Range* von 0 bis 5 Medikamenten). Im Vergleich dazu benötigten die Patienten vor der Adrenalektomie durchschnittlich noch 3,38 antihypertensive Medikamente pro Person. Ungefähr ein Jahr nach der Adrenalektomie hat sich der Blutdruck bei 10 Patienten (31,3%) derartig verbessert bzw. normalisiert, dass sie alle antihypertensiven Medikamente absetzen konnten.

Abbildung 7: Gegenüberstellung der Anzahl antihypertensiver Medikamente präoperativ vs. zum Zeitpunkt der Follow-Up Untersuchung



3.1.14 Follow-Up Urinanalyse

Analog zur präoperativen Untersuchung wurde auch im Rahmen der Follow-Up Untersuchung eine Spontanurinprobe der Patienten hinsichtlich des Albumin-, Kreatinin- und Gesamteiweißgehaltes analysiert. Der durchschnittliche Albumin-gehalt im Urin betrug $21,2 \pm 19,4$ mg/l (*SD*; *Range* von 12 bis 99 mg/l, $n=29$). Für den Kreatiningehalt ergab sich ein Mittelwert von $120,3 \pm 116,4$ mg/dl (*SD*; *Range* von 18,4 bis 485,3 mg/dl, $n=30$). Entsprechend der statistischen Auswertung der präoperativ gemessenen Albuminwerte wurde auch für die im Rahmen des Follow-Ups bestimmten Albuminwerte < 12 mg/l, der Wert 12 mg/l angenommen. Gleiches gilt für die Auswertung der Kreatininwerte. Hierbei wurde für Werte < 20 mg/dl, jeweils der Wert 20 mg/dl eingesetzt.

Tabelle 24: Follow-Up Werte im Urin der Patienten

	Mittelwert	SD	Max.	Min.	Range	N
Kreatinin i.U. (mg/dl)	120,3	116,4	485,3	18,4	18,4 - 485,3	30
Albumin i.U. (mg/l)	21,2	19,4	99	12	12 - 99	29
Albumin-Kreatinin-Ratio (mg/gCr)	28,9	22,7	100	4,9	4,9 – 100	29

Eine Gegenüberstellung der präoperativ und zum Zeitpunkt des Follow-Ups gemessenen laborchemischen Werte können der *Tabelle 25* entnommen werden.

Tabelle 25: Gegenüberstellung der präoperativen vs. Follow-Up Parameter im Urin der Patienten

	Initial		Follow-Up		
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	N
Kreatinin i.U. (mg/dl)	109, 1	81,4	120,3	116,4	31/30
Albumin i.U. (mg/l)	67	125,8	21,2	19,4	31/29
Albumin-Kreatinin-Ratio (mg/gCr)	113,2	263,7	28,9	22,7	31/29

3.1.15 Abnahme der Albumin-Kreatinin-Ratio

Bei 30 Patienten wurde initial die Albumin-Kreatinin-Ratio (AKR) im Urin nach folgender Formel berechnet:

$$AKR \frac{mg}{gCr} = \frac{1}{\left(\text{Kreatinin} \frac{g}{l} \right)} = X$$

Gl. 3

$$X \times \text{Albumin} \left(\frac{mg}{l} \right)$$

Diese betrug präoperativ im Durchschnitt $113,2 \pm 263,7$ mg/gCr (*SD*; *Range* von 5,1 bis 1081,9 mg/gCr, $n = 30$). Bei zwei Patienten wurden die benötigten Parameter im Urin nicht bestimmt.

Bei der Follow-Up Untersuchung kam es zu einer deutlichen Abnahme der Albumin-Kreatinin-Ratio, allerdings war diese mit $p = 0,202$ statistisch nicht signifikant. Die mittlere Albumin-Kreatinin-Ratio betrug hierbei $28,9 \pm 22,7$ mg/gCr (*SD*; *Range* von 4,9 bis 100 mg/gCr, $n = 29$).

Tabelle 26: Gegenüberstellung der Albumin-Kreatinin-Ratio (AKR) präoperativ vs. zum Zeitpunkt der Follow-Up Untersuchung

	Präoperativ		Follow-Up		p
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
ACR (mg/gCr)	113,2	263,7	28,9	22,7	0,202

3.1.16 Zusammenfassung Laborparameter im Blut

Initial / Follow-Up

Tabelle 27: Gegenüberstellung der präoperativen vs. Follow-Up Laborparameter im Blut

	Initial		Follow-Up		n
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Kalium (mmol/l)	3,2	0,5	4,4	0,4	32/32
Renin (ng/l)	2,8	3,4	57,9	107	32/32
Aldosteron (ng/l)	262,9	219,7	65,4	56,5	32/32
Albumin (g/dl)	4,5	0,3	4,4	0,3	28/24
NTproBNP (pg/ml)	192,1	180,5	112,6	78,8	16/20
GFR CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	91,9	25,1	72,5	22,2	32/32
Kreatinin (mg/dl)	0,9	0,8	1,3	1,3	32/32
Cystatin C (mg/l)	0,9	0,6	1,2	1,4	25/24
BMI (kg/m ²)	29,5	6,9	28,6	6,4	21/17

4 Diskussion

Durch die Anwendung des Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ) als Screeningverfahren für den primären Hyperaldosteronismus (PHA) auch bei normokaliämischen, hypertensiven Patienten nimmt die Inzidenz der Diagnosestellung PHA deutlich zu. Mulatero et al. berichten über eine drastische Zunahme der Diagnosestellung um das 5-15 fache (13). In ihrer Studie werteten sie die Daten aus fünf Zentren auf fünf unterschiedlichen Kontinenten vor und nach der großflächigen Anwendung des ARQ als Screeningverfahren bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie aus (13). Während vor 1992-94 nahezu ausschließlich Patienten mit der Kombination aus arterieller Hypertonie und Hypokaliämie einem Screening unterzogen wurden, wurden nach 1992-94 (fast) alle hypertensiven Patienten, unabhängig vom Vorliegen einer Hypokaliämie, in den partizipierenden Zentren gescreent. Durch das Screening einer größeren Anzahl hypertensiver Patienten, kam es je nach Zentrum zu einer 5-15fachen Zunahme der Diagnosestellung PHA. Der Anteil der hypokaliämischen Patienten lag zwischen 9-37 % (13). Folglich wiesen weit über 50 % eine normokaliämische Form der Erkrankung auf (13). Diese Patienten wären nach der „veralteten“ Screeningstrategie nicht detektiert, sondern als essentielle Hypertoniker fehldiagnostiziert worden. Eine optimale bzw. kausale Therapie z.B. durch eine Adrenalectomie bei einem unilateralem, Aldosteron-produzierendem Adenom (APA) wäre diesen Patienten demnach vorenthalten worden.

Im Gegensatz zur früheren Annahme, dass Patienten mit PHA in der Regel hypokaliämisch seien, zeigen neuere Studien eine weitaus höhere Inzidenz der normokaliämischen Variante (10,13,48,63). Im von uns untersuchten Patientenkollektiv wiesen die Mehrzahl der Patienten (75 %) mit PHA und APA zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit einem mittleren Kaliumwert von 3,18 mmol/l eine Hypokaliämie ($< 3,5$ mmol/l) auf. In lediglich 25 % der Fälle (8 Patienten) lag eine Normokaliämie vor. Eine mögliche Erklärung für die hohe Inzidenz an hypokaliämischen Patienten könnte eine „veraltete“ Screeningstrategie der Zuweiser z.B. Hausärzte, externe Kliniken sein, die v.a. beim Vorhandensein einer laborchemischen Hypokaliämie auf das Vorliegen eines PHA screenen. Einen ähnlich hohen Anteil der hypokaliämischen Form zeigte sich in einer Studie von

Schirpenbach et al.. Hier wurden in fünf deutschen Zentren über einen Zeitraum von 16 Jahren die Daten von 555 Patienten mit PHA ausgewertet. In 64 % der Fälle lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Hypokaliämie ($< 3,5 \text{ mmol/l}$) vor. Zudem konnten Schirpenbach et al. im Gegensatz zu Mulatero et al. trotz großflächiger Anwendung des ARQ keine Zunahme der Diagnosestellung PHA seit 1999 beobachten (65).

Ab welchem Messwert ein pathologisch erhöhter ARQ und damit ein positives Testergebnis vorliegt, ist abhängig von unterschiedlichen Faktoren wie dem angewandten laborchemischen Testverfahren und der verwendeten Einheit. Ein einheitlicher und allgemein anerkannter Cut-off Wert existiert aktuell nicht (1,15). In Abhängigkeit des Cut-off Wertes verändert sich die Spezifität und Sensitivität dieses Screeningtests. Dies erschwert den Vergleich unterschiedlicher Studien miteinander. Bei einem ARQ von > 40 beträgt die Spezifität und Sensitivität 84,4 % und 100 % (60). In den meisten Fällen wird daher ein ARQ von 20-40 für ein positives Screeningergebnis gefordert (14,48-52).

Vor der Bestimmung des ARQ empfiehlt die „Clinical Practice Guidelines“ für die Diagnose und Therapie des PHA der *Endocrine Society*, die 2008 erstmals publiziert wurde, sofern möglich, das Absetzen der antihypertensiven Medikation, um etwaige Beeinflussungen des Screeningergebnisses zu vermeiden (1). Bei Patienten mit einer schweren Form der Hypertonie kann das Absetzen aller antihypertensiven Medikamente problematisch und sehr gefährlich sein. Bei diesem Patientenkollektiv schlägt die „Guideline“ der Endocrine Society einen Wechsel der antihypertensiven Medikamente auf Substanzgruppen mit einem nachweislich minimalen Effekt auf den ARQ vor, um die Gesundheit der Patienten nicht unnötig zu gefährden. Dazu zählen u.a. Verapamil, Hydralazine, und die α -Antagonisten Prazosin, Doxazosin und Terazosin. Aldosteron-Antagonisten wie Spironolacton und Eplerenon, nicht-kaliumsparende Diuretika, Amiloride und Triamterene sollten bei allen Patienten mindestens vier Wochen vor Bestimmung des ARQ abgesetzt werden, da hier ein deutlicher Einfluss auf das Testergebnis angenommen wird (1,15). In wie weit eine antihypertensive Medikation das Screeningergebnis maßgeblich beeinflusst, so dass ein falsch positiver oder falsch negativer ARQ gemessen wird, ist umstritten. In einer retrospektiven Studie von Fischer et al. an 50 Patienten (25/50 essentielle Hypertoniker,

25/50 Patienten mit PHA) aus dem Jahr 2011 wurden die Konsequenzen der Umsetzung der Empfehlungen der *Endocrine Society* bezüglich der Anpassungen der antihypertensiven Medikation vor Bestimmung des ARQ untersucht (55). Eine Anpassung bzw. ein Wechsel auf Substanzklassen mit einem nachweislich geringen Einfluss auf den ARQ, war nur in 50 % der Fälle (26/50 Patienten) möglich, ohne den Patienten unnötig gesundheitlich zu gefährden. Bei jedem fünften Patient mit veränderter antihypertensiver Medikation kam es zu signifikanten Blutdruckanstiegen. In 12 % der Fälle (6/50 Patienten) traten schwerwiegende Komplikationen auf; drei Patienten entwickelten eine hypertensive Krise, ein Patient Vorhofflimmern, ein Patient Herzversagen und bei einem Patienten mit ICD wurde eine Defibrillation ausgelöst (55). Bereits 2001 veröffentlichten Galley et al. die Ergebnisse ihrer prospektiven Studie an 90 Patienten mit einem schlecht eingestellten Hypertonus, die sich einem Screeningtest für PHA mittels ARQ unterzogen (110). Demnach stellt der ARQ bei den Patienten mit PHA (17 %) eine valide Screeningmethode auch unter unveränderter antihypertensiver Medikation dar. Alle Patienten mit PHA wurden auch als solche detektiert. Es gab kein falsch positives Testergebnis (110). Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kamen Schwartz et al. (111). Sie bestimmten den ARQ bei 118 Patienten mit vermeintlich essentieller Hypertonie erst unter unveränderter, individueller antihypertensiver Medikation und anschließend nach einem zwei wöchentlichen Pausieren der antihypertensiven Medikation, sofern möglich. Hierbei zeigte sich unter der antihypertensiven Medikation zwar eine Veränderung, aber keine signifikante Beeinflussung des ARQ. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass ein Absetzen der antihypertensiven Medikation vor der Bestimmung des ARQ nicht notwendig sei (111). Zu einem anderen Ergebnis sind Li et al in einer 2016 publizierten Metaanalyse gekommen (112). Sie evaluierten den ARQ als Screeningtest für den PHA. Dafür analysierten Li und seine Kollegen insgesamt neun Studien mit 974 Patienten, die zwischen April 1971 und Februar 2014 in den Datenbanken PubMed, Embase und Cochrane Library veröffentlicht wurden. In fünf Studien wurde vor dem Screening die antihypertensive Medikation für einen Zeitraum von drei Tagen bis sechs Wochen pausiert. In einer Subgruppenanalyse konnten die Autoren zeigen, dass durch das Pausieren der antihypertensiven Medikation vor dem Screening die Sensitivität (0,99 vs. 0,72) und die Spezifität (0,98 vs. 0,94) des ARQ signifikant höher

waren. Li et al. empfehlen daher das Absetzen bzw. den Wechsel der antihypertensiven Medikation, auf Substanzklassen mit einem geringen Einfluss auf den ARQ (112). Jansen et al. konnten in einer Studie an 178 Patienten mit resistenter Hypertonie eine deutliche Abnahme der Höhe des ARQ unter einer Therapie mit ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten zeigen, und damit das Risiko für falsch negative Testergebnisse erhöhen (113). In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv wurde der ARQ regelhaft unter unveränderter antihypertensiver Medikation bestimmt. Dabei ist zu erwähnen, dass kein Patient zum Zeitpunkt des Screenings einen Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten wie Spironolacton oder Eplerenon einnahm, um falsch negative Testergebnisse zu vermeiden. Aufgrund der aktuellen Datenlage muss man den Umgang mit der antihypertensiven Medikation vor der Bestimmung des ARQ hinterfragen und ggf. anpassen. Oberste Priorität muss dabei immer das individuelle Nutzen- Risiko-Verhältnis und das Patientenwohl haben. Bei einem nicht eindeutigen Testergebnis, sollte ggf. in einem zweiten Schritt über eine Änderung der antihypertensiven Medikation nachgedacht werden.

In einigen Studien konnte bei Patienten mit PHA durch die exzessive, autonome Aldosteronfreisetzung eine frühere und ausgedehntere Nierenschädigung beobachtet werden als bei den Patienten, die an einer essentiellen Hypertonie leiden (34,36). Diese renale Dysfunktion scheint in vielen Fällen sowohl durch eine medikamentöse Therapie mit einem Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten als auch durch eine operative Therapie mittels Adrenalectomie teilweise reversibel zu sein. Sechi et al. konnten in einer prospektiven Studie eine deutliche Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und der Albuminurie in den ersten sechs Monaten nach Beginn der Therapie sowohl in der Gruppe der Patienten mit PHA (n=50) als auch in der Kontrollgruppe mit essentiellen Hypertonikern (n=100) nachweisen, wobei die Veränderungen in der PHA-Gruppe signifikant stärker waren ($p < 0,001$), und es hier deutlich häufiger zu einer Wiederherstellung einer normalen Albuminausscheidung kam (36). Ähnliche Ergebnisse konnten Fourkatis et al. an einer größeren Patientenkohorte demonstrieren (114). Sie analysierten die Nierenfunktion von 297 Patienten mit PHA aus dem deutschen Conn-Register in Abhängigkeit von dem gewählten Therapieverfahren. Von den 297 Patienten erhielten 127 Patienten (43 %) eine Adrenalectomie und 170 Patienten (57 %) eine medikamentöse Therapie. In der frühen

Phase nach Beginn der spezifischen Therapie ließ sich ein Anstieg des Serumkreatinins, eine Abnahme der GFR sowie eine deutliche Abnahme der Albumin-Kreatinin Ratio im Urin (ACR), letzter als Zeichen einer teilweisen Erholung der Nierenfunktion, verzeichnen (114). Die GFR blieb nach dem anfänglichen Abfall über den weiteren Studienbeobachtungszeitraum von 16 Monaten stabil. Im Hinblick auf die Nierenfunktion erwies sich die medikamentöse Therapie mit den Mineralokortikoidrezeptorantagonisten Spironolacton oder Eplerenon als gleichwertig effektiv wie eine operative Versorgung mittels Adrenalectomie (114). Eine mögliche Erklärung für die Verschlechterung der im Serum gemessenen Nierenparameter wie das Serumkreatinin und die GFR ist der Wegfall der durch Aldosteron verursachten glomerulären Hyperfiltration. Dies führt zu einem Kreatininanstieg und zu einer Demaskierung der „echten“ Nierenfunktion (33,115,116).

In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv konnten wir bei der Follow-Up Untersuchung eine Abnahme der GFR von präoperativ $M=91,9 \pm 25,1$ ml/min/1,73m² (SD) auf $M= 72,5 \pm 22,2$ ml/min/1,73m² (SD) sowie einen Anstieg des Serumkreatinins von präoperativ $M= 0,97 \pm 0,8$ mg/dl (SD) auf $M= 1,3 \pm 1,3$ mg/dl (SD) verzeichnen. Die Albumin-Kreatinin Ratio (ACR) im Urin war mit $M= 28,9 \pm 22,7$ mg/gCR (SD) beim Follow-Up im Vergleich zu $M= 113,2 \pm 263,7$ mg/gCR (SD) präoperativ, wie erwartet deutlich niedriger. Für diese Abnahme konnte allerdings mit $p= 0,202$ keine statistische Signifikanz ermittelt werden. Eine mögliche Erklärung für die fehlende statistische Signifikanz könnte eine große Streuung der Werte aufgrund der niedrigen Fallzahl des untersuchten Kollektivs sein.

Hinsichtlich des Blutdruckverhaltens konnte im vorliegenden Patientenkollektiv nach der unilateralen Adrenalectomie eine deutliche Verbesserung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte beobachtet werden, die gemessen am Mittelwert aller Patienten im systolischen und diastolischen Normbereich liegen. 22 der 32 Patienten (68,7%) präsentierten sich zum Zeitpunkt der Follow-Up Untersuchung mit normotensiven Blutdruckwerten, vier mit einer Hypertonie Grad 1, zwei Patienten mit einer Hypertonie Grad 2 und vier Patienten mit einer Hypertonie Grad 3. Im Vergleich dazu waren es präoperativ noch drei Patienten mit einer Normotonie, sieben Patienten mit einer Hypertonie Grad 1, 12

Patienten mit einer Hypertonie Grad 2 und 10 Patienten mit einer Hypertonie Grad 3. Zusammenfassend führte die unilaterale Adrenalektomie bei $> 2/3$ der Patienten zu einer Normalisierung des Blutdrucks und bei den restlichen $1/3$ der Patienten zu einer deutlichen Verbesserung des Blutdrucks, die durch eine Abnahme der antihypertensiven Medikamente (präoperativ $M= 3,4$ Medikamente/Patient, postoperativ $M= 1,7$ Medikamente/Patient) oder durch eine bessere Kontrolle der Blutdruckwerte unter gleichbleibender Medikation gekennzeichnet ist. In $1/3$ der Fälle konnte sogar komplett auf eine medikamentöse, antihypertensive Therapie verzichtet werden. Diese positiven Auswirkungen der Adrenalektomie auf das Blutdruckverhalten, wie in unserem Patientenkollektiv beobachtet, konnten in zahlreichen Studien bestätigt werden (13,94,97,102,117,118). In einer aktuellen Studie von Hu et al. aus dem Jahr 2017 an 49 Patienten, die sich einer unilateralen Adrenalektomie unterzogen haben, konnte bei 63% der Patienten eine Normalisierung des Blutdrucks erzielt werden (94). Bei weiteren 21% kam es durch die Adrenalektomie zu einer deutlichen Verbesserung der Blutdruckwerte (94). In einer internationalen Kohortenanalyse mit 705 Patienten von Williams et al. aus dem Jahr 2017 kam es in 37% der Fälle durch die unilaterale Adrenalektomie zur vollständigen Normalisierung des Blutdrucks (97). Insgesamt zeigten 84% der 705 Patienten eine deutliche Verbesserung der Blutdruckwerte und/oder eine Reduktion in der Anzahl der eingenommenen Antihypertensiva (97). Zarnegar et al. entwickelten 2008 einen Score, der die Wahrscheinlichkeit einer Normalisierung der Blutdruckwerte nach Adrenalektomie vorhersagen soll, der sog. Aldosteronoma Resolution Score (ARS) (98). Dieser beinhaltet folgende vier Kriterien, die sich positiv auf das Blutdruckverhalten nach Adrenalektomie auswirken: ≤ 2 antihypertensive Medikamente, $BMI \leq 25 \text{ kg/m}^2$, Dauer der Hypertonie ≤ 6 Jahre sowie das weibliche Geschlecht. Die Vorhersagegenauigkeit wurde abhängig von der erreichten Punktzahl mit 27% (ARS 0-1), 46% (ARS 2-3) und 75% (ARS 4-5) angegeben (98). Die gute prognostische Vorhersagekraft des ARS konnte in weiteren Studien belegt werden (119,120). In einer Studie von Aronova et al. aus dem Jahr 2014 wurde eine Normalisierung des Blutdrucks nach der Adrenalektomie bei 73% der Patienten mit einem ARS 4-5, bei 53% der Patienten mit einem ARS 2-3 und bei 24% der Patienten mit einem ARS 0-1 erreicht, und konnte damit die Ergebnisse von Zarnegar et al. widerspiegeln (119). Obwohl

durch die Adrenalektomie die Ursache der Hypertonie, das Aldosteron-produzierende Adenom, scheinbar behoben wird, weisen viele Patienten weiterhin, wenn auch zumeist deutlich verbesserte, hypertensive Blutdruckwerte auf. Eine Vermutung, die diese Beobachtung erklären könnte, ist die Koexistenz einer essentiellen Hypertonie bei den Patienten, die v.a. im höheren Lebensalter weit verbreitet ist (4,5,102). Möglich wäre auch eine bleibende, komplexe Schädigung des kardiovaskulären und renovaskulären Systems durch den z.T. jahrelang bestehenden Aldosteronexzess oder eine Fehldiagnose eines APAs (90,118). Vermutlich wird die Ursache für eine persistierende Hypertonie multifaktoriell sein. Analog zu den vier Kriterien des ARS, die sich positiv auf das Blutdruckverhalten auswirken, haben einige Autoren Kriterien zusammengestellt, die mit einer Persistenz der Hypertonie nach Adrenalektomie korrelieren sollen. Dazu zählen u.a. folgende: hohes Lebensalter, hoher BMI, positive Familienanamnese, fehlendes präoperatives Ansprechen auf den Mineralokortikoidrezeptorantagonisten Spironolacton, kontralaterale adrenale Hypertrophie, höherer Schweregrad der Hypertonie (102), männliches Geschlecht, höhere Anzahl antihypertensiver Medikamente, erhöhtes Kreatinin i.S (121).

In der 2017 im Lancet veröffentlichten PASO („Primary Aldosteronism Surgical Outcome“) Studie wurden Kriterien für einen klinischen und biochemischen Erfolg nach einer Adrenalektomie bei Patienten mit einem PHA definiert (97). Um den klinischen Therapieerfolg zu beurteilen, wird der, in der Follow-Up Untersuchung gemessene Blutdruck mit dem Blutdruck vor der Adrenalektomie verglichen. Es wird zwischen einem kompletten klinischen Therapieerfolg (*complete clinical success*, = normotensive Blutdruckwerte (< 140/90 mmHg) ohne die gleichzeitige Einnahme antihypertensiver Medikamente), einem teilweisen klinischen Therapieerfolg (*partial clinical success*, = unveränderte Blutdruckwerte (im Vgl. zu präoperativ) unter reduzierter antihypertensiver Medikation oder eine Reduktion der Blutdruckwerte unter unveränderter oder reduzierter antihypertensiver Medikation) und einem ausbleibenden klinischen Therapieerfolg (*absent clinical success*, = unveränderte oder erhöhte Blutdruckwerte unter unveränderter oder erhöhter antihypertensiver Medikation) (97). Der biochemische Therapieerfolg wird anhand der Korrektur einer präoperativ bestehenden Hypokaliämie und der Normalisierung des ARQs bestimmt. Auch hier wird zwischen einem kompletten (= Korrektur einer Hypokaliämie und Normalisierung des

ARQs), teilweisen und ausbleibenden biochemischen Therapieerfolg unterschieden (97). In der PASO Studie wurden 705 Patienten, die aufgrund eines unilateralen Adenoms bei PHA eine Adrenalektomie erhielten, untersucht. Unter den 705 Patienten wiesen 259 Patienten (37%) einen kompletten klinischen, 334 Patienten (47%) einen teilweisen klinischen und 656 Patienten (94%, n=699) einen kompletten biochemischen Therapieerfolg nach der Adrenalektomie auf (97). In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv (n=32) lag zum Zeitpunkt der Follow-Up Untersuchung bei 8 Patienten (25%) ein kompletter klinischer, bei 22 Patienten (68,7%) ein teilweiser klinischer und bei 2 Patienten (6,3%) ein ausbleibender klinischer Therapieerfolg nach den Kriterien der PASO Studie vor. Alle 32 Patienten (100%) wiesen einen kompletten biochemischen Therapieerfolg auf.

Zur genaueren Bestimmung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit einer Hypertonie wird die Durchführung einer ambulanten 24-Stunden Blutdruckmessung empfohlen. Aus der „Variabilität der einzelnen Blutdruckwerte innerhalb des 24-Stunden Messzeitraums“ kann der sog. Smoothness Index (SI) errechnet werden (109). Der Smoothness Index ist umso niedriger, je geringer die Blutdrucksenkung pro Stunde und je höher die Standardabweichung der Blutdrucksenkungen ist. Bei einer stark ausgeprägten Blutdrucksenkung pro Stunden und / oder einer geringen Standardabweichung der Blutdrucksenkungen, ist der Wert für den Smoothness Index entsprechend höher (109). Der Smoothness Index (SI) wurde in Studien v.a. zum Vergleich der Effektivität antihypertensiver Medikamente auf das Blutdruckprofil bei essentiellen Hypertonikern angewendet, und korreliert in Studien gut mit Endorganschäden wie einer linksventrikulären Hypertrophie (122,123). Die Durchführung einer 24-Stunden Blutdruckmessung mit Berechnung des Smoothness Index (SI) bei Patienten mit einem PHA vor und nach einer Adrenalektomie ist aktuell noch kein verbreiteter Standard. Die Studienlage hierzu ist entsprechend dünn. Pimenta et al. verglichen in ihrer Studie die Ergebnisse der ambulanten 24-Stunden Blutdruckmessung von 251 Patienten mit resistenter Hypertonie, die entweder eine essentielle Hypertonie oder einen Hyperaldosteronismus aufwiesen (124). Obgleich kein Unterschied bezüglich des mittleren Praxis Blutdrucks zwischen den beiden Gruppen bestand, zeigten sich deutlich höhere Blutdruckwerte in der 24-Stunden Blutdruckmessung in der Hyperaldosteronismus-Gruppe. Die Autoren

schlussfolgerten daraus ein höheres kardiovaskuläres Risiko bei Patienten mit einem Hyperaldosteronismus, dass nicht adäquat durch den Praxis Blutdruck abgebildet wird (124). In unserem Patientenkollektiv wurde aus verschiedenen Gründen nur bei 13 der 32 Patienten (40,6%) sowohl präoperativ als auch im Setting der Follow-Up Untersuchung eine ambulante 24-Stunden Blutdruckmessung durch den Hausarzt oder einem Mitarbeiter des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt und der Smoothness Index (SI) berechnet. Präoperativ betrug der Smoothness Index (SI) im Mittel für die systolischen Blutdruckwerte $M=1,7$ und für die diastolischen Blutdruckwerte $M=1,5$, postoperativ konnte ein Mittelwert von $M=2,1$ für die systolischen und $M=1,6$ für die diastolischen Blutdruckwerte ermittelt werden. Die Einordnung unserer Ergebnisse in die aktuelle Studienlage ist aus zwei Gründen problematisch: 1) Es gibt kaum Studien, in denen der Smoothness Index (SI) bei Patienten mit einem PHA vor und nach Adrenalektomie bestimmt wurde, 2) Unter den Experten gibt es bislang keinen verbindlichen Konsens bezüglich der Referenzwerte des systolischen und diastolischen Smoothness Index (SI). Dadurch ist eine abschließende Beurteilung der erhobenen Werte für den Smoothness Index (SI) problematisch.

5 Literaturverzeichnis

1.	Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. <i>The J Clin Endocrinol Metab.</i> 2008; 93: 3266.
2.	Conn JW. Primary aldosteronism. <i>J Lab Clin Med</i> 1955; 45: 661
3.	Conn JW. Presidential address. I.Painting background.II.Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. <i>J Lab Clin Med</i> 1955; 45: 3.
4.	Neuhauser H, Diederichs C, Boeing H, et al. Hypertension in Germany-data from seven population-based epidemiological studies (1994-2012). <i>Dtsch Arztebl Int</i> 2016; 113: 809.
5.	Reincke M, Seiler L, Rump LC. Normokaliämischer primärer Hyperaldosteronismus. <i>Dtsch Arztebl</i> 2003; 100: A 184.
6.	Büchner N, Vonend O, Rump LC. Pathophysiologie der Hypertonie: Was gibt es Neues ? <i>Herz</i> 2006;31:294.
7.	Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et.al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2006; 48: 2293
8.	Loh KC, Koay ES, Khaw MC, et al. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2000; 85: 2854.
9.	Lim PO, et al. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. <i>J Hum Hypertens</i> 2000; 14: 311.
10.	Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, Gabetti L, Mengozzi G, Williams TA, Rabbia F, Veglio F, Mulatero P. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2017; 69 (14): 1811.
11.	Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, et al. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. <i>Hypertension</i> 2002; 40: 892.
12.	Kaplan NM. Hypokalemia in the hypertensive patient, with observations on the incidence of primary aldosteronism. <i>Ann Intern Med</i> 1967; 66: 1079.
13.	Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2004; 89:1045.
14.	Young WF Jr. Minireview: primary aldosteronism—changing concepts in diagnosis and treatment. <i>Endocrinology</i> 2003; 144: 2208.
15.	Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF Jr. The Management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2016; 101: 1889.
16.	Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. <i>Clin Endocrinol (Oxf.)</i> 2007; 66: 607.
17.	Vonend O, Quack I, Rump LC. Aldosteron und Hypertonie. <i>Wien Klin Wochenschr</i> 2010; 122: 65.

18.	Ganguly A, Dowdy AJ, et al. Anomalous postural response of plasma aldosterone concentration in patients with aldosterone-producing adenoma. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 1973; 36: 401.
19.	Fernandes-Rosa FL, Williams TA, Riester A, et al. Genetic spectrum and clinical correlates of somatic mutations in aldosterone-producing adenoma. <i>Hypertension</i> 2014; 64: 354.
20.	Choi M, Scholl UI, Yue P, et al. K ⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. <i>Science</i> 2011; 331: 768.
21.	Åkerström T, Crona J, Delgado Verdugo A, et al. Comprehensive re-sequencing of adrenal aldosterone producing lesions reveal three somatic mutations near the KCNJ5 potassium channel selectivity filter. <i>PLoS One</i> 2012; 7: e41926.
22.	Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, et al. A chimaeric 11 β -hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. <i>Nature</i> 1992; 355: 262.
23.	Scholl U.I, Stölting G, Schewe J, et al. CLCN2 chloride channel mutations in familial hyperaldosteronism type II. <i>Nat Genet.</i> 2018; 50: 349.
24.	Scholl U.I, Nelson-Williams C, Yue P, et al. Hypertension with or without adrenal hyperplasia due to different inherited mutations in the potassium channel KCNJ5. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 2012; 109: 2533.
25.	Geller DS, et al. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2008; 93: 3117.
26.	Scholl U.I, Stölting G, Nelson-Williams, et al. Recurrent gain of function mutation in calcium channel CACNA1H causes early-onset hypertension with primary aldosteronism. <i>Elife</i> 2015; 4: e06315.
27.	Gicquel C, Bertagna X, Gaston V. Molecular markers and long-term recurrences in a large cohort of patients with sporadic adrenocortical tumors. <i>Cancer Res</i> 2001; 61: 6762.
28.	Soundararajan R, Pearce D, Ziera T. The role of the ENaC-regulatory complex in aldosterone-mediated sodium transport. <i>Mol Cell Endocrinol</i> 2012; 350: 242.
29.	Amar L, Plouin PF, Steichen O. Aldosterone-producing adenoma and other surgically correctable forms of primary aldosteronism. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2010; 5: 9.
30.	Gerd Herold und Mitarbeiter. <i>Innere Medizin. Köln</i> ; 2014: 780.
31.	Lavall D, Selzer C, Schuster P, Lenski M, et al. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation. <i>J Biol Chem.</i> 2014; 289 (10): 6656.
32.	Savard S, Amar L, Plouin PF, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. <i>Hypertension</i> 2013; 62: 331.
33.	Reincke M, Rump LC, Quinkler M, et al. Risk factors associated with a low glomerular filtration rate in primary aldosteronism. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2009; 94: 869.
34.	Rossi GP, Bernini G, Desideri G, et al. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. <i>Hypertension</i> 2006; 48: 232.

35.	Nishimura M, Uzu T, Fujii T, et al. Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. <i>Am J Kidney Dis</i> 1999; 33: 261.
36.	Sechi LA, Novello M, Lapenna R, et al. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. <i>JAMA</i> 2006; 295: 2638.
37.	Ribstein J, Du Cailar G, Fesler P, Mimran A. Relative glomerular hyperfiltration in primary aldosteronism. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2005; 16: 1320.
38.	Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, et al. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. <i>Hypertension</i> 1996; 27: 1039.
39.	Rossi GP, Cesari M, Cuspidi C, et al. Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hypertrophy with treatment of primary aldosteronism. <i>Hypertension</i> 2013; 62: 62.
40.	Muiesan ML, Salvetti M, Painsi A, et al. Inappropriate left ventricular mass in patients with primary aldosteronism. <i>Hypertension</i> 2008; 52(3): 529.
41.	Grytaas MA, Sellevåg K, Thordarson HB, Husebye ES, Løvås K, Larsen TH. Cardiac magnetic resonance imaging of myocardial mass and fibrosis in primary aldosteronism. <i>Endocr Connect.</i> 2018; 7: 413.
42.	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. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2011; 96: 2813.
43.	Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. <i>Arch Intern Med</i> 2008; 168: 80.
44.	Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2005; 45: 1243.
45.	Bravo EL, Tarazi RC, Dustan HP, et al. The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. <i>Am J Med</i> 1983; 74: 641.
46.	Huang YY, Hsu BR, Tsai JS. Paralytic myopathy—a leading clinical presentation for primary aldosteronism in Taiwan. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 1996; 81(11): 4038.
47.	Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. <i>Arch Intern Med</i> 1981; 141: 1589.
48.	Fogari R, Preti P, Zoppi A, Rinaldi A, Fogari E, Mugellini A. Prevalence of primary aldosteronism among unselected hypertensive patients: a prospective study based on the use of an aldosterone/renin ratio above 25 as a screening test. <i>Hypertens Res</i> 2007; 30: 111.
49.	Lafferty AR, Torpy DJ, Stowasser M, Taymans SE, Lin JP, et al. A novel genetic locus for low renin hypertension: familial hyperaldosteronism type II maps to chromosome 7 (7p22). <i>J Med Genet.</i> 2000; 37: 831.
50.	Ducher M, Mounier-Véhier C, Baquet JP, et al. Aldosterone-to-renin ratio for diagnosing aldosterone-producing adenoma: a multicentre study. <i>Arch Cardiovasc. Dis.</i> 2012; 105: 623.
51.	Rossi GP, Barisa M, Belfiore A, Desideri G, et al. The aldosterone-renin ratio based on the plasma renin activity and the direct renin assay for diagnosing aldosterone-producing adenoma. <i>J Hypertens.</i> 2010; 28: 1892.

52.	Gan W, Lin W, Ouyang J, Li Y, Chen D, Yao Z, Feng P. High efficiency of the aldosterone-to-renin ratio in precisely detecting primary aldosteronism. <i>J Hum Hypertens</i> 2018. doi: 10.1038/s41371-018-0112-8.
53.	Mulatero P, Rabbia F, Milan A. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. <i>Hypertension</i> 2002; 40: 897.
54.	Campbell DJ, Nussberger J, Stowasser M, Danser AH, Morganti A, Frandsen E, Ménard J. Activity assays and immunoassays for plasma renin and prorenin: information provided and precautions necessary for accurate measurement. <i>Clin Chem</i> 2009; 55: 867.
55.	Fischer E, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Reincke M. Commentary on the Endocrine Society Practice Guidelines: Consequences of adjustment of antihypertensive medication in screening of primary aldosteronism. <i>Rev Endocr Metab Disord</i> 2011; 12: 43.
56.	Mattsson C, Young WF Jr..Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. <i>Nat Clin Pract Nephrol</i> 2006; 2: 198.
57.	Dick SM, Queiroz M, Bernardi BL, Dall'Agnol A, Brondani LA, Silveiro SP. Update in diagnosis and management of primary aldosteronism. <i>Clin Chem Lab Med</i> 2018; 56: 360.
58.	Ceral J, Malirova E, Ballon M, Solar M. The role of urinary aldosterone for the diagnosis of primary aldosteronism. <i>Horm Metab Res.</i> 2014; 46: 663.
59.	Aldea ML, Barallat J, Martín MA, Rosas I, Pastor MC, Granada ML. Sodium interference in the determination of urinary aldosterone. <i>Clin Biochem</i> 2016; 49: 295.
60.	Giacchetti G, Ronconi V, Lucarelli G, et al. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. <i>J Hypertens</i> 2006; 24: 737.
61.	Ahmed AH, Cowley D, Wolley M, et al.. Seated saline suppression testing for the diagnosis of primary aldosteronism: a preliminary study. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2014; 99: 2745.
62.	Stowasser M, Ahmed A, Guo Z, Wolley M, et al. Can screening and confirmatory testing in the management of patients with primary aldosteronism be improved ? <i>Horm Metab Res.</i> 2017; 49: 915.
63.	Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, Barraza A, Avila F, Montero J, Huete A, Gederlini A, Fardella CE. Primary aldosteronism and hypertensive disease. <i>Hypertension</i> 2003; 42: 161.
64.	Mulatero P, Bertello C, Garrone C, Rossato D, Mengozzi G, et al. Captopril test can give misleading results in patients with suspect primary aldosteronism. <i>Hypertension</i> 2007; 50; e26.
65.	Schirpenbach C, Segmiller F, Diederich S, Hahner S, et al. The diagnosis and treatment of primary aldosteronism in Germany: results on 555 patients from the German Conn Registry. <i>Dtsch Arztebl Int</i> 2009; 106: 305.
66.	Abecassis M, McLoughlin MJ, Langer B, Kudlow JE. Serendipitous adrenal masses: prevalence, significance, and management. <i>Am J Surg.</i> 1985; 149: 783.
67.	Klüglic M, Duelli R, Zoller WG, Middeke M. Ultrasound of incidental tumors of the adrenal gland and endocrine hypertension. <i>Bildgebung</i> 1993; 60: 144.

68.	Doppman JL, Gill JR Jr., Miller DL, et al. Distinction between hyperaldosteronism due to bilateral hyperplasia and unilateral aldosteronoma: reliability of CT. <i>Radiology</i> 1992; 184: 677.
69.	Young WF, Stanson AW, Thompson GB, et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. <i>Surgery</i> 2004; 136: 1227.
70.	Rossi GP, Pitter G, Bernante P, et al. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: the assessment of selectivity and lateralization of aldosterone excess baseline and after adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation. <i>J Hypertens</i> 2008; 26: 989.
71.	Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful. <i>Radiographics</i> 2005; 25 Suppl 1: S143.
72.	Vonend O, et al. Comparison of adrenal imaging and selective adrenal vein sampling in primary hyperaldosteronism. <i>Dtsch Med Wochenschr</i> 2007; 132: 2436.
73.	Espiner ES, et al. Predicting surgically remedial primary aldosteronism: role of adrenal scanning, posture testing, and adrenal vein sampling. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2003; 88: 3637.
74.	Magill SB, Raff H, Shaker JL, et al. Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2001; 86: 1066.
75.	Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L, et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. <i>Ann Intern Med</i> 2009; 151: 329.
76.	Nwariaku FE, Miller BS, Auchus R, et al. Primary hyperaldosteronism: effect of adrenal vein sampling on surgical outcome. <i>Arch Surg</i> 2006; 141: 497.
77.	Wachtel H, Bhandari S, Roses RE, Cohen DL, Trerotola SO, Fraker DL. Primary aldosteronism with nonlocalizing imaging. <i>Surgery</i> 2018; 6 pii: S0039-6060(18)30577-4. doi: 10.1016/j.surg.2018.04.077
78.	Dekkers T, Prejbisz A, Kool LJS, et al. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2016; 4: 739.
79.	Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. <i>Hypertension</i> 2014; 63: 151.
80.	Rossi GP, Sacchetto A, Chiesura-Corona M, De Toni R, et al. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2001; 86: 1083.
81.	Young WF, Stanson AW. What are the keys to successful adrenal venous sampling (AVS) in patients with primary aldosteronism ? <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> 2009; 70: 14.
82.	Laurent I, Astère M, Zheng F, Chen X, Yang J, Cheng Q, Li Q. Adrenal venous sampling with or without adrenocorticotrophic hormone stimulation: A meta-analysis. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2018; 6. doi: 10.1210/jc.2018-01324
83.	Vonend O, Ockenfels N, Gao X, et al. Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry. <i>Hypertension.</i> 2011; 57: 990.

84.	Ceral J, Solar M, Krajina A, Ballon M, Suba P, Cap J. Adrenal venous sampling in primary aldosteronism: a low dilution of adrenal venous blood is crucial for a correct interpretation of the results. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2010; 162: 101.
85.	Seccia TM, Miotto D, De Toni R, Pitter G, Mantero F, et al. Adrenocorticotrophic hormone stimulation during adrenal vein sampling for identifying surgically curable subtypes of primary aldosteronism: comparison of 3 different protocols. <i>Hypertension</i> 2009; 53: 761.
86.	Mathur A, Kemp CD, Dutta U, et al. Consequences of adrenal venous sampling in primary hyperaldosteronism and predictors of unilateral adrenal disease. <i>J Am Coll Surg</i> 2010; 211:384.
87.	Duncan JL 3 rd , Fuhrman GM, Bolton JS, et al. Laparoscopic adrenalectomy is superior to an open approach to treat primary hyperaldosteronism. <i>Am Surg</i> 2000; 66: 932.
88.	Meria P, Kempf BF, Hermieu JF, et al. Laparoscopic management of primary hyperaldosteronism: clinical experience with 212 cases. <i>J Urol</i> 2003; 169: 32.
89.	Rossi H, Kim A, Prinz RA. Primary hyperaldosteronism in the era of laparoscopic adrenalectomy. <i>Am Surg</i> 2002; 68: 253.
90.	Aronova A, Fahey TJ III, Zarnegar R. Management of hypertension in primary aldosteronism. <i>World J Cardiol</i> 2014; 6: 227.
91.	Gagner M, Lacroix A, Prinz RA, et al. Early experience with laparoscopic approach for adrenalectomy. <i>Surgery</i> 1993; 114: 1120.
92.	Fischer E, Hanslik G, Pallauf A, et al. Prolonged zona glomerulosa insufficiency causing hyperkalemia in primary aldosteronism after adrenalectomy. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2012; 97: 3965.
93.	Iwakura Y, Morimoto R, Kudo M, et al. Predictors of decreasing glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease after treatment of primary aldosteronism: renal outcome of 213 cases. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2014; 99: 1593.
94.	Hu YH, Wu CH, Er LK, Lin CD, Liu YB, Chueh SC, Tsai YC. Laparoendoscopic single-site adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism: A prospective study with long-term follow up. <i>Asian J Surg</i> 2017; 40: 221.
95.	Blumenfeld JD, Sealey JE, Schluskel Y, et al. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. <i>Ann Intern Med</i> 1994; 121: 877.
96.	Lumachi F, Ermani M, Basso SM, Armanini D, Iacobone M, Favia G. Long-term results of adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: multivariate analysis of factors affecting unresolved hypertension and review of the literature. <i>Am Surg</i> 2005; 71: 864.
97.	Williams TA et al. Primary Aldosteronism Surgery Outcome (PASO) investigators. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> .2017; 5: 689.
98.	Zarnegar R, Young WF Jr., Lee J. The aldosteronoma resolution score: predicting complete resolution of hypertension after adrenalectomy for aldosteronoma. <i>Ann Surg</i> 2008; 247: 511.

99.	Sawka AM, Young WF, Thompson GB, et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. <i>Ann Intern Med</i> 2001; 135: 258.
100.	Meyer A, Brabant G, Behrend M. Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism. <i>World J Surg</i> 2005; 29: 155.
101.	Harris DA, Au-Yong I, Basnyat PS, Sadler GP, Wheeler MH. Review of surgical management of aldosterone secreting tumours of the adrenal cortex. <i>Eur J Surg Oncol</i> 2003; 29: 467.
102.	Proye CA, Mulliez EA, Carnaille BM. Essential hypertension: first reason for persistent hypertension after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism ? <i>Surgery</i> 1998; 124: 1128.
103.	Obara T, Ito Y, Okamoto T. Risk factors associated with postoperative persistent hypertension in patients with primary aldosteronism. <i>Surgery</i> 1992; 112: 987.
104.	Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. <i>Hypertension</i> 2008; 51: 1366.
105.	Lim PO, Jung RT, MacDonald TM. Raised aldosterone to renin ratio predicts antihypertensive efficacy of spironolactone: a prospective cohort follow-up study. <i>Br J Clin Pharmacol</i> 1999; 48: 756.
106.	Jeunemaitre, et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. <i>Am J Cardiol</i> 1987; 60: 820
107.	de Gasparo M, Joss U, Ramjoué HP, et al. Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> 1987; 240: 650.
108.	Parthasarathy HK, Ménard 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. <i>J Hypertens</i> 2011; 29: 980.
109.	GFI. Der Medizin-Verlag, in: Praxis-Depesche 18/2006, URL: https://www.praxis-depesche.de/nachrichten/was-besagt-der-smoothness-index/ (Stand 10.05.2018).
110.	Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, et al. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. <i>Am J Kidney Dis</i> 2001; 37: 699.
111.	Schwartz GL, Turner ST. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. <i>Clin Chem</i> 2005; 51: 386.
112.	Li X, Goswami R, Yang S, Li Q. Aldosterone/direct renin concentration ratio as a screening test for primary aldosteronism: A meta-analysis. <i>J Renin Angiotensin Aldosterone Syst</i> 2016; 17. pii: 1470320316657450. doi: 10.1177/1470320316657450.
113.	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. <i>J Hypertens</i> 2014; 32: 115.
114.	Fourkiotis V, Vonend O, Diederich S, Fischer E, et al. Effectiveness of eplerenone or spironolactone treatment in preserving renal function in primary aldosteronism. <i>Eur J Endocrinol</i> 2012; 168: 75.

115.	Wu VC, Yang SY, Lin JW, Cheng BW, et al. Kidney impairment in primary aldosteronism. Clin Chim Acta. 2011; 412 :1319.
116.	Kramers BJ, Kramers C, Lenders JW, Deinum J. Effects of treating primary aldosteronism on renal function. J Clin Hypertens (Greenwich). 2017; 19: 290.
117.	Letavernier E, Peyrard S, Amar L, et al. Blood pressure outcome of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism with or without unilateral adenoma. J Hypertens 2008; 26: 1816.
118.	Kim RM, Lee J, Soh EY. Predictors of resolution of hypertension after adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenoma. J Korean Med Sci 2010; 25: 1041.
119.	Aronova A, Gordon BL, Finnerty BM, Zarnegar R, et al. Aldosteronoma resolution score predicts long-term resolution of hypertension. Surgery 2014; 156: 1387.
120.	Saint F, Prader R, et al. Long-term blood pressure outcome after unilateral adrenalectomy for primary hyperaldosteronism. Prog Urol 2017; 27: 389.
121.	Worth PJ, Kunio NR, Siegfried I, Sheppard BC, Gilbert EW. Characteristics predicting clinical improvement and cure following laparoscopic adrenalectomy for primary aldosteronism in a large cohort. Am J Surg 2015; 210: 702.
122.	Parati G, Omboni S, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Mancia G. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. J Hypertens 1998; 16: 1685.
123.	Palatini P, Mugellini A, Spagnuolo V, Santonastaso M, Ambrosia GB, et al. Comparison of the effects on 24-h ambulatory blood pressure of valsartan and amlodipine, alone or in combination with a low-dose diuretic, in elderly patients with isolated systolic hypertension (val-syst study). Blood Press Monit 2004; 9: 91.
124.	Pimenta E, Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Cofield SS, et al. Aldosterone excess and resistance to 24-h blood pressure control. J Hypertens 2007; 25: 2131.
125.	Limbach Gruppe. MVZ Labor Dr. Limbach und Kollegen. Aldosteron-Renin-Quotient. www.labor-limbach.de/fuer-aerzte/alle-informationen/aldosteron-renin-quotient-arq/ , abgerufen am 15.11.2018 um 13:50 Uhr

6 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Rump für die freundliche Überlassung des Themas, die Begutachtung meiner Arbeit sowie für die Möglichkeit der Durchführung dieser Dissertation an der Klinik für Nephrologie des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Ebenso gilt mein Dank meiner Betreuerin Dr. med. Kücükköylü für die exzellente Betreuung, motivierende Worte und kritische Beurteilung meiner Dissertation.

Besonders danken möchte ich meiner Familie sowie meinen Freunden, insbesondere meinen Eltern, Tina Pulickal und René Winkels für die Unterstützung und aufmunternden Worte während der Erarbeitung der Dissertation.

