

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

Einfluss von Aldosteron und Kochsalz auf die endothelvermittelte
Gefäßfunktion

Dissertation

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

vorgelegt von
Anika Vivien Knipping

2024

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Stegbauer

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Schott

Herzlichen Dank an meine Familie und Freunde.

Zusammenfassung

Hintergrund: Bluthochdruck ist der Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Todesfälle weltweit. Primärer Hyperaldosteronismus (PA) ist eine der häufigsten Ursachen der sekundären Hypertonie. Kardiovaskuläre Ereignisse treten bei PA trotz gleichem Blutdruck häufiger auf als bei essenziellen Hypertonikern. Aldosteron vermittelt seine Effekte unter anderem direkt am Endothel und erhöhte Aldosteronkonzentrationen führen zu endothelialer Dysfunktion (ED). Auch eine hohe Kochsalzaufnahme mit der Nahrung erhöht das Risiko für arterielle Hypertonie und fördert ED. ED wird durch die flussvermittelte Vasodilatation (FMD) messbar, diese ist bei ED eingeschränkt. **Hauptziel** dieser Studie ist es 1.) zu bestätigen, dass ein hoher Aldosteronspiegel unabhängig vom Blutdruck (BD) zu ED führt und 2.) die Auswirkungen einer intravenösen Kochsalzbelastung auf die Endothelfunktion zu untersuchen. **Methoden:** 24 Individuen mit PA und 14 gesunde Individuen, die als Kontrollgruppe dienen (KG) bekamen eine intravenöse Infusion von zwei Litern NaCl 0,9 % über vier Stunden. Vor und nach der Kochsalzbelastung wurde die Gefäßfunktion mittels FMD erfasst. Die Messung der FMD erfolgte standardisiert mittels hochauflösendem Ultraschall. Zusätzlich wurde bei fünf gesunden Individuen anstelle von NaCl 0,9%, fünfprozentige Glukoselösung (G5) infundiert, um eine Volumenbelastung ohne Salzkomponente zu induzieren. Vor und nach der Infusion wurden Blutparameter (u.a. Aldosteron, Renin, Elektrolyte, und NT-proBNP) bestimmt. BD und Pulswellengeschwindigkeit (PWV) wurden während der Infusion erfasst mittels Mobil-O-Graph® (IEM GmbH). Die Flüssigkeitsverteilung (Extrazellulärwasser (ECW) und Intrazellulärwasser (ICW)) wurde mittels Body Composition Monitor (BCM) (Fresenius Medical Care) erfasst. **Ergebnisse:** Die Individuen mit PA zeigen eine signifikant geringere FMD als die gesunde KG (PA: 6,99 % vs. KG: 10,49 %, $p = 0,008$). Das Odds-Ratio (OR) für eine FMD < 10 % liegt für PA-Individuen im Vergleich zur KG bei 5,06 (unteres 95 % Konfidenzintervall: 1,19, oberes 95 % Konfidenzintervall: 21,51). Es besteht eine signifikante negative Korrelation zwischen der Höhe der Aldosteronkonzentration im Plasma und der FMD bei Individuen mit PA (Pearson $r = -0,49$, $p = 0,01$). Eine intravenöse Kochsalzbelastung verschlechtert die FMD bei Individuen mit PA und Gesunden signifikant und blutdruckunabhängig (PA: Differenz der Mittelwerte: $-2,06$ %, $p = 0,03$; KG: Differenz der Mittelwerte: $-3,99$ %, $p = 0,002$). Durch eine fünfprozentige Glukoseinfusion bei Gesunden konnte keine Verschlechterung der FMD gezeigt werden (Differenz der Mittelwerte: $0,99$ %, $p = 0,49$). Der systolische Blutdruck (sBD) zeigte sich bei PA-Individuen signifikant höher als bei Gesunden (PA: $143,0$ mmHg vs. KG: $117,7$ mmHg, $p = 0,0001$). Ebenso die PWV (PA: $8,227$ m/s vs. KG: $5,199$ m/s, $p = 0,0001$). Die intravenöse Kochsalzbelastung hat keinen signifikanten Effekt auf den sBD oder die PWV bei PA-Individuen (sBD: Differenz der Mittelwerte: $-2,11$ mmHg, $p = 0,5$; PWV: Differenz der Mittelwerte: $-0,11$ mmHg, $p = 0,13$). In der gesunden Kontrollgruppe führte die Kochsalzbelastung zu einem Anstieg des sBD (Differenz der Mittelwerte: $3,83$ mmHg, $p = 0,02$) und PWV (Differenz der Mittelwerte: $0,2$ mmHg, $p = 0,03$). Die BCM-Messung zeigte, dass die Differenz zwischen dem ECW und TBW bei PA signifikant höher war als bei der gesunden KG (ECW/TBW PA: $0,88$ L vs. KG: $0,73$ L, $p = < 0,001$), dies bedeutet, dass Individuen mit PA ein größeres extrazelluläres Volumen haben als Gesunde. Die intravenöse Kochsalzbelastung führte zu einer signifikanten Erhöhung des ECW bei PA und KG (ECW/TBW PA: Differenz der Mittelwerte: $0,016$ L, $p = 0,0003$; KG: Differenz der Mittelwerte: $0,019$ L, $p < 0,0001$). **Zusammenfassung:** Die vorliegende Arbeit zeigt, dass 1.) Aldosteron die Gefäßfunktion mittels FMD gemessen blutdruckunabhängig verschlechtert. Dabei besteht eine negative Korrelation zwischen der Höhe des Aldosterons und der FMD. 2.) Führt eine intravenöse Kochsalzbelastung zu einer signifikanten Verschlechterung der Gefäßfunktion bei PA und Gesunden. Die genauen Wirkmechanismen, über die Aldosteron und Kochsalz die Gefäßfunktion verschlechtern bleiben Gegenstand aktueller Forschung.

Summary

Introduction: Hypertension is the main risk factor for cardiovascular death worldwide. Primary aldosteronism (PA) is one of the most common causes for secondary hypertension. Patients with PA have higher rates of cardiovascular events compared to patients with essential hypertension independent of the blood pressure level. Aldosterone affects endothelial cells via different mechanisms and induces endothelial dysfunction (ED). In addition, high salt intake increases the risk of hypertension and aggravates ED. **The main goal of the study** is 1.) to confirm that high Aldosterone leads to ED independent of blood pressure and 2.) to investigate the effects of intravenous salt loading on endothelial function. **Methods:** 24 patients with PA and 14 healthy subjects had an intravenous infusion of 2 Liter NaCl 0,9% over 4 hours. Before and after the NaCl exposure, vascular function was measured, using flow-mediated dilatation (FMD) measurement. FMD is known as an established clinical parameter for the measurement of endothelial function. The FMD was measured at the A. brachialis after a five-minute period of congestion of the forearm. Measurement is made with high resolution ultrasound and standardized procedures. Moreover, a group of five healthy subjects had a five percent glucose infusion (G5) instead of the NaCl 0,9%, to induce volume loading without salt challenge. In addition, blood parameters, such as aldosterone, renin, electrolytes and NT-proBNP were taken before and after the infusion. Blood pressure and pulse wave velocity (PWV) were recorded throughout the infusion by using Mobil-O-Graph® (IEM GmbH). The body fluid distribution (extracellular volume (ECW), intracellular volume (ICW)) was assessed by Body Composition Monitor (BCM) (Fresenius Medical Care) before and after the infusion. **Results:** Patients with PA showed a significant lower FMD compared to healthy controls (PA: 6,99 % vs. Control: 10,49 %, $p < 0,01$). The Odds-Ratio for $FMD < 10\%$ calculated within PA-patients is 5,06 (lower 95 % confidence interval: 1,19, higher 95 % confidence interval: 21,51). There was a significant negative correlation between the level of plasma aldosterone concentration and FMD in patients with PA (Pearson $r = -0,49$, $p = 0,01$). Intravenous salt loading reduced FMD significant in both groups (PA and Controls) independent of blood pressure levels (PA: difference in means: -2,062, $p = 0,03$; Controls: difference in means: -3,988, $p = 0,002$). The G5 infusion in healthy subjects did not have a significant effect on FMD (difference in means: 0,99, $p = 0,49$). Systolic blood pressure (sBP) was significant higher in PA than in Controls (PA: 143,0 mmHg, KG: 117,7 mmHg, $p = 0,0001$). The same was the case with PWV (PA: 8,227 m/s vs. KG: 5,199 m/s, $p = 0,0001$). The intravenous saline exposure had no significant effects on sBD or PWV in PA-patients (sBD: difference in means: -2,111 mmHg, $p = 0,5$; PWV: difference in means: -0,1142 m/s, $p = 0,13$). In the healthy subjects the saline exposure test led to increases in sBD (difference in means: 3,833 mmHg, $p = 0,02$) and PWV (difference in means: 0,2 m/s, $p = 0,03$). The BCM showed that the ratio between extracellular water and total body water (TBW) was significantly higher in PA compared to Controls (ECW/TBW PA: 0,8763 L vs. Controls: 0,7293 L, $p < 0,001$, meaning that PA-patients have larger extracellular volume than healthy controls. The intravenous salt loading led to significant increase of ECW in both PA and healthy controls (ECW/TBW PA: difference in mean: 0,016 L, $p = 0,0003$; KG: difference in mean: 0,019 L, $p < 0,0001$). **Conclusion:** This study shows, that 1.) primary aldosteronism leads to a blood pressure independent deterioration of endothelium-mediated vascular function. This effect was accelerated in PA patients with high aldosterone levels. 2.) Intravenous salt loading worsens endothelial function in patients with PA and healthy controls. More accurate mechanisms of action, due to which aldosterone and salt worsen vascular function, remain objects of further research.

Abkürzungsverzeichnis

A. brachialis.....	Arteria brachialis
ARQ.....	Aldosteron-Renin-Quotient
BCM.....	Body Composition Monitor
cGMP.....	cyclisches Guanosinmonophosphat
CRP.....	C-reaktives Protein
ECW.....	Extrazellulärwasser
ED.....	endotheliale Dysfunktion
EH.....	Essenzielle Hypertonie
EKG.....	Echokardiogramm
ENaC.....	epitheliale Natriumkanäle
eNOS.....	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
FMD.....	flussvermittelte Vasodilatation
G5.....	fünfprozentige Glukoseinfusion
HES.....	Hydroxyethylstärke
ICW.....	Intrazellulärwasser
IL-6.....	Interleukin 6
KHK.....	koronare Herzkrankheit
KI.....	Konfidenzintervall
MR.....	Mineralkortikoid Rezeptor
MRA.....	Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonist
NADPH.....	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NO.....	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP.....	N-terminales pro-B-typ natriuretisches Peptid
oxLDL.....	oxidierte Lipoproteine
PA.....	primärer Hyperaldosteronismus
pAVK.....	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PKA.....	Protein Kinase A
PWV.....	Pulswellengeschwindigkeit
ROMK.....	Kir1.1 Subtyp der einwärtsgerichteten Kalium Kanäle
ROS.....	reaktive Sauerstoffspezies
sBD.....	systolischer Blutdruck
sGC.....	lösliche Guanylatcyclyase
SGK-1.....	Serum- und Glukokortikoid regulierten Kinase 1
TBW.....	Gesamtkörperwasser
UKD.....	Universitätsklinikum Düsseldorf

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Arterielle Hypertonie	1
1.2 Primärer Hyperaldosteronismus.....	2
1.3 Endotheliale Dysfunktion.....	5
1.4 Der Einfluss von Salz auf die Gefäßfunktion	10
1.5 Ziele der Arbeit	13
2 Material und Methoden	14
2.1 Aufbau der Studie und Ethikvotum.....	14
2.2 Studienkollektiv	15
2.3 Intravenöse Kochsalzbelastung / Volumenbelastung mittels Glukoseinfusion	16
2.4 Messung von Blutdruck und Pulswellengeschwindigkeit (PWV).....	17
2.5 Messung der Gefäßfunktion mittels flussvermittelter Vasodilatation (FMD)	17
2.6 Messung der Körpervolumina mittels Body Composition Monitor	20
2.7 Blutentnahme	20
2.8 Auswertung der FMD-Messungen.....	22
2.9 Statistische Analyse der Messergebnisse	24
3 Ergebnisse.....	25
3.1 Klinische Charakteristika der Studienpopulation.....	25
3.2: Auswirkungen von Aldosteron auf die Gefäßfunktion	27
3.3 Auswirkungen von Aldosteron auf Blutdruck, PWV und Körperwasserhaushalt.....	29
3.4: Auswirkungen der intravenösen Kochsalzbelastung auf die Gefäßfunktion	35
3.5 Auswirkungen der intravenösen Kochsalzbelastung auf Blutdruck, PWV und Körperwasserhaushalt	43
3.6 Proof-of-Concept durch fünfprozentige Glucoseinfusion.....	51
4 Diskussion.....	54
4.1: Primärer Hyperaldosteronismus induziert endotheliale Dysfunktion.....	54
4.2 Primärer Hyperaldosteronismus induziert Gefäßsteifigkeit und die Entstehung von Atherosklerose	55
4.3 Primärer Hyperaldosteronismus führt zu Blutdruckanstieg und extrazellulärer Wasserüberladung.....	56
4.4 Eine intravenöse Kochsalzbelastung führt zu endothelialer Dysfunktion	57
4.5 Eine intravenösen Kochsalzbelastung erhöht die PWV und den Blutdruck bei Gesunden	59
4.6 Eine intravenöse Kochsalzbelastung bei Salzsensitiven	61
4.7 Eine Volumenbelastung mittels fünfprozentiger Glukoselösung mindert die Gefäßfunktion nicht	62
4.8: Limitationen der Studie.....	62
4.8.1: Limitationen der FMD-Messung.....	62
4.8.2: Bewertung des gewählten Studienkollektivs	64
4.9: Schlussfolgerungen und Ausblick.....	66
5 Literaturverzeichnis	67

1 Einleitung

1.1 Arterielle Hypertonie

Von einer arteriellen Hypertonie spricht man ab einem systolischen Praxisblutdruck von 140 mmHg und/oder einem diastolischen Praxisblutdruck von 90 mmHg [1]. Die arterielle Hypertonie betraf im Jahr 2015 circa 1,13 Milliarden Menschen weltweit [2] und stellt den Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar [3, 4] (wie zum Beispiel hämorrhagischer Schlaganfall, ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt, plötzlicher Tod, Herzversagen, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)) [5]. Erhöhter Blutdruck war im Jahr 2015 mit fast 10 Millionen Toten und über 200 Millionen *disability-adjusted life years* der Hauptmitwirkende für frühzeitiges Versterben [6]. Vor allem ein systolischer Blutdruck (sBD) ≥ 140 mmHg trägt zu Tod durch ischämische Herzerkrankungen (4,9 Millionen), hämorrhagische Schlaganfälle (2,0 Millionen) und ischämische Schlaganfälle (1,5 Millionen) bei [6]. Die arterielle Hypertonie lässt sich in eine primäre und eine sekundäre Hypertonie unterteilen. In über 90 % der Fälle handelt es sich um eine primäre Hypertonie, auch essenzielle Hypertonie genannt (EH). Hier lässt sich kein kausaler Auslöser für die arterielle Hypertonie finden [7]. Für EH sind viele Risikofaktoren bekannt. Es konnte gezeigt werden, dass ein hohes Lebensalter, eine positive Familienanamnese, Rauchen, ein hoher Alkohol-, Koffein- und Salzkonsum, Adipositas, Dyslipidämie, Diabetes mellitus und eine hohe psychische Belastung mit dem vermehrten Auftreten der EH einhergeht. Ein kausaler Zusammenhang zwischen den genannten Faktoren und der EH konnte bisher nicht bewiesen werden, daher ist die genaue Ursache der EH weiterhin unbekannt und Gegenstand aktueller Forschungen [8, 9]. Die aktuelle Einteilung der arteriellen Hypertonie in verschiedene Schweregrade, ist in Tabelle 1 dargestellt [1].

Kategorie	Systolischer Blutdruck (mmHg)		Diastolischer Blutdruck (mmHg)
Optimal	<120	und	<80
Normal	120-129	und/oder	80-84
Hoch normal	130-139	und/oder	85-89
Grad 1 Hypertonie	140-159	und/oder	90-99

Grad 2 Hypertonie	160-179	und/oder	100-109
Grad 3 Hypertonie	≥180	und/oder	≥110
Isolierte systolische Hypertonie	≥140	und	<90

Tabelle 1: Einteilung der arteriellen Hypertonie [1]

1.2 Primärer Hyperaldosteronismus

Bei ca. 10 % der Hypertoniker liegt eine sekundäre Hypertonie vor, das bedeutet es lässt sich ein Auslöser der Hypertonie identifizieren [7, 10]. Bekannte Auslöser sind reno-vaskuläre Erkrankungen (z. B. Nierenarterienstenose, Glomerulonephritis, Zystennieren), endokrine Störungen (z. B. Primärer Hyperaldosteronismus, Phäochromozytom, Cushing-Syndrom), Gefäßerkrankungen (z. B. Aortenisthmusstenose) und das Schlafapnoe-Syndrom [11].

Unter den sekundären arteriellen Hypertonieformen ist der primäre Hyperaldosteronismus (PA), auch bekannt als Conn-Syndrom eine der häufigsten Ursachen [1, 12]. Inzwischen haben viele Studien gezeigt, dass die Prävalenz des PA deutlich höher ist als bisher angenommen [13]. Durch die Verbesserung von Screening und Bestätigungstest für den PA konnte deren diagnostische Genauigkeit erheblich verbessert werden, wodurch eine umso höhere Prävalenz von PA bei Patienten und Patientinnen mit arterieller Hypertonie entdeckt wurde [13]. Die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung liegt ungefähr bei 1:80 und bei Patient/-innen mit therapierefraktärer Hypertonie bei 1:5 [14]. Zudem ist die Prävalenz von kardiovaskulären Ereignissen bei PA höher als bei der EH [15-17]. Immer mehr Studien weisen darauf hin, dass erhöhte Aldosteronkonzentrationen bei Individuen mit PA, unabhängig von deren Blutdruck, mit Schäden an Herz, Nieren, Arterienwänden und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko assoziiert sind [17]. Abb. 1 demonstriert die verschiedenen Auswirkungen von hohem Aldosteron auf das kardiovaskuläre System.

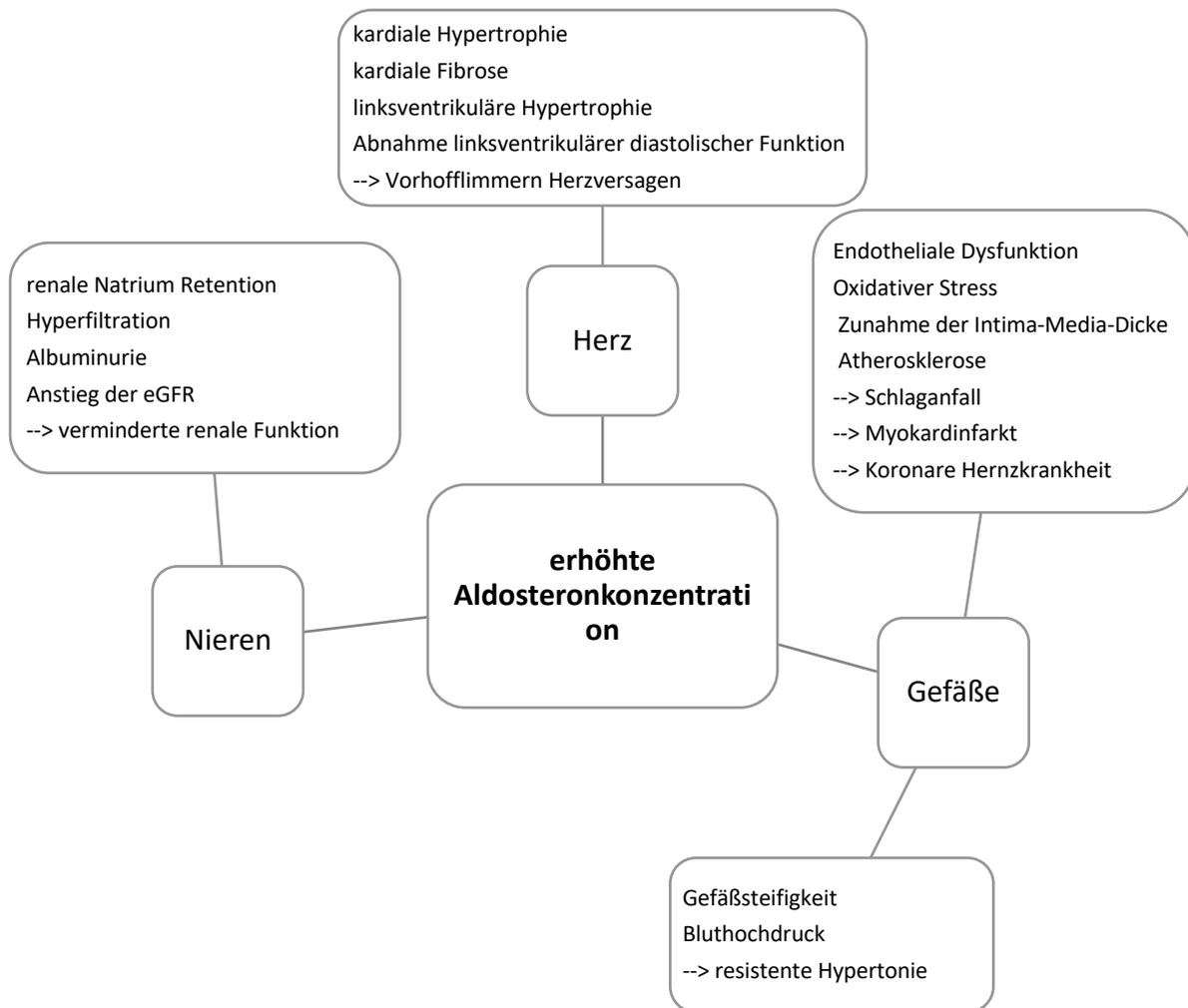


Abb. 1: **Kardiovaskuläre Folgen des PA** [17]

Ursächlich für den PA ist eine idiopathische bilaterale Nebennierenrindenhyperplasie oder das Aldosteron-produzierende Nebennierenrindenadenom [18]. Es wurden jedoch auch bereits bilaterale Adenome, unilaterale Hyperplasien [19, 20], Mikronoduli, Aldosteron produzierende mikroskopische Zellkluster [21] und verschiedenste Kombinationen daraus als Ursache identifiziert [22].

Die pathophysiologischen Folgen des Aldosteronüberschusses wurden bereits vor 60 Jahren von Selye untersucht [23]. Weitestgehend bekannt ist die Wirkung von Aldosteron an der Niere. Aldosteron ist lipophil und kann durch die Zellmembran diffundieren. In den Zellen bindet es an den löslichen Mineralkortikoid-Rezeptor (MR). Dieser wird dadurch aktiviert und wirkt im Zellkern als Transkriptionsfaktor bei der Translation [24]. Die Proteinbiosynthese der epithelialen Natriumkanäle (ENaC) wird dadurch angeregt aber auch die Produktion der Serum- und Glukokortikoid regulierten Kinase 1 (SGK-1). Die SGK-1 reguliert die Aktivität der Ubiquitin-Protein

Ligase Nedd4-2 durch Phosphorylierung [25]. Die Nedd4-2 vermittelt den vermehrten Einbau von ENaC an der apikalen Membran der Endothelzellen am distalen Nephron [25]. Dies scheint der ausschlaggebende Mechanismus für den vermehrten Einbau von ENaC durch Aldosteron zu sein [24]. Durch die ENaC wird Natrium in die Zellen aufgenommen [24]. Basolateral wird das Natrium über die Natrium-Kalium-ATPase aus der Epithelzelle freigesetzt. Dem Natriumgradienten folgt Wasser. Somit kommt es zu einer vermehrten Konzentration von Natrium im Blut und zu einem erhöhten Blutvolumen. Bei einer exzessiven Aldosteronüberproduktion (z.B. durch ein Nebennierenrindenadenom oder eine Nebennierenrindenhyperplasie) führt dieser Mechanismus zu arterieller Hypertonie [24, 26-28]. Zudem wird die Expression von SGK-1 in den Nieren und im Kolon von Aldosteron schnell hochreguliert [29]. Die SGK-1 phosphoryliert den Kir1.1 Subtyp der einwärtsgerichteten Kalium Kanäle (ROMK) und erhöht somit die Dichte der ROMK-Kanäle [30]. Dieser Effekt könnte die vermehrte Ausscheidung von Kalium über den Urin durch Aldosteron erklären [24] und es resultiert der hypokaliämische PA. Aldosteron bewirkt außerdem durch die Aktivierung des MR eine vaskuläre und perivaskuläre Inflammation und fördert die kardiale Fibrose [31].

Um die Diagnose des PA stellen zu können, wird zunächst der Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) als Screening auf einen PA bestimmt. Der ARQ ist der Quotient aus den morgendlichen Serumkonzentrationen von Aldosteron und Renin. Bei der Bestimmung des ARQ wird darauf geachtet, dass Medikamente mit deutlichem Einfluss auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System vier Wochen vor der Blutentnahme abgesetzt werden. Zu diesen Medikamenten gehören Mineralkortikoid-Antagonisten (Spironolacton, Eplerenon, drospirenonhaltige Kontrazeptiva) und Kaliumsparende Diuretika (Triamteren, Amilorid). Zudem sollten folgende Medikamente ca. eine Woche vor der Blutentnahme abgesetzt werden, da diese ebenfalls den ARQ falsch erhöhen oder erniedrigen können: Betablocker, zentrale alpha-2-Agonisten, ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker, Renin-Inhibitoren, Thiazid- und Schleifendiuretika, Kalzium-Antagonisten vom Dihydropyridin Typ, Östrogen und NSAID. Bei einem pathologischen ARQ ($ARQ > 20$) schließt sich der Kochsalzbelastungstest als Bestätigungstest an. Physiologisch reduziert sich die Aldosteronkonzentration im Serum durch eine rasche Volumenzufuhr von NaCl intravenös um mehr als 50% des Ausgangswerts bzw. unter den absoluten Wert von 50 ng/l. Wird ein Abfall der Aldosteronkonzentration

von 50% nicht erreicht oder die Konzentration beträgt immer noch > 100 ng/l gilt die Diagnose des PA als gesichert. Zwischen 50-100 ng/l gibt es einen Graubereich und es muss individuell entschieden werden. Zur weiteren Unterscheidung der Ursache für den vorliegenden PA wird eine Computertomographie der Nebennieren nativ und eine Nebennierenvenenblutentnahme durchgeführt. Mit der letzteren Untersuchung lässt sich zeigen, ob Aldosteron beidseits oder nur einseitig im Überschuss produziert wird [14]. Ist die Überproduktion unilateral kann eine einseitige laparoskopische Adrenalektomie durchgeführt werden. Bei bilateraler Erkrankung ist Spironolacton, ein Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonist (MRA), das Mittel der Wahl [14].

Sowohl die chirurgische als auch die medikamentöse Therapie zeigen einen positiven Einfluss auf die kardiovaskuläre Gesundheit und die Mortalität in Langzeitkontrollstudien [17].

Es ist bekannt, dass PA nicht nur zur arteriellen Hypertonie führt, sondern auch einen blutdruckunabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt [15]. Einige Studien zeigten in dem Zusammenhang, dass PA mit einer verminderten Gefäßfunktion assoziiert ist [32, 33]. Es gibt Studien, die einige Mechanismen beschreiben, durch die Aldosteron die Gefäßfunktion verschlechtert [32, 34, 35]. Der genaue Wirkmechanismus bleibt jedoch Gegenstand der aktuellen Forschung. In der Literatur beschreibt der Begriff endotheliale Dysfunktion (ED) eine verminderte Gefäßfunktion. Mit der Definition der ED, den bekannten Ursachen und Folgen beschäftigt sich das folgende Kapitel.

1.3 Endotheliale Dysfunktion

Endotheliale Dysfunktion bezeichnet eine verminderte endothelvermittelte Vasodilatationsfähigkeit. ED wurde bei Individuen mit kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes Mellitus, Rauchen, etc.) und bei Individuen mit Gefäßerkrankungen beobachtet [36]. ED ist auch ein eigenständiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse [37]. Mit ED assoziiert ist die arterielle Hypertonie [37-40] und auch vermehrter Kochsalzkonsum über die Nahrung [41]. Diese beiden Faktoren sollen in unserer Studie genauer untersucht werden.

Der physiologische Mechanismus, der zu dem messbaren Effekt der Vasodilatation führt, ist in vielen Studien untersucht worden [27]. Das Endothel, welches die innerste Schicht der Gefäßwand bildet, spielt hierbei eine zentrale Rolle. Endothelzellen reagieren auf eine Reihe von Signalstoffen. Solche sind zum Beispiel zirkulierende Hormone, Thrombozytenprodukte, Thrombin, Scherstress und bestimmte Autacoide [27]. Je nach Signal können Endothelzellen sowohl vasodilatierende, als auch vasokonstriktive Substanzen ausschütten. Zu den Vasodilatoren gehören z.B. Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklin [42]. Als Vasokonstriktoren sind zum Beispiel Superoxidanionen oder das Peptid Endothelin bekannt [27]. Endothelzellen von Personen mit arterieller Hypertonie haben eine verminderte Fähigkeit vasodilatierende Substanzen auszuschütten. Die Fähigkeit der Freisetzung vasokonstriktiver Substanzen ist hingegen nicht beeinflusst [26, 27].

NO ist einer der stärksten Vasodilatoren des menschlichen Körpers. NO wird von der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) synthetisiert, welche neben nNOS (neuronal), iNOS (induzierbar), mtNOS (mitochondrial) eine von vier NO-Synthasen im Körper ist. Durch bestimmte Stimuli kommt es zur vermehrten Produktion von NO im Endothel. Einer dieser Stimuli ist zum Beispiel der Scherstress, welcher die Reibung zwischen laminarem Blutfluss und der Gefäßwand beschreibt. Scherstress aktiviert die Protein Kinase A (PKA), welche die eNOS phosphoryliert. Wenn die eNOS am Ser1177 phosphoryliert wird, dann wird die Ca^{2+} -Sensitivität des Enzyms erhöht und dessen Aktivität gesteigert. Das produzierte NO diffundiert in die glatte Muskulatur der Gefäßwand und bindet hier die lösliche Guanylatcyclase (sGC). Dieser Vorgang aktiviert die sGC, welche cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) produziert. Im letzten Schritt aktiviert das cGMP die Proteinkinase G. Es kommt zu einer Senkung des intrazellulären Ca^{2+} und zur Gefäßrelaxation [36]. Abb. 2 soll diesen Wirkmechanismus nochmals zusammenfassend veranschaulichen.

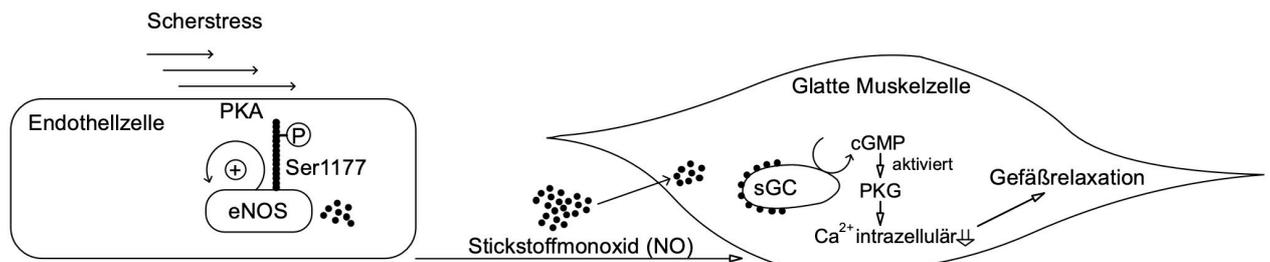


Abb. 2: **Mechanismus der endothelvermittelten Vasodilatation.** Scherstress aktiviert die Protein Kinase A, welche die endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) phosphoryliert. Wird eNOS am Ser1177 phosphoryliert, dann wird dessen Aktivität gesteigert. Das von der eNOS synthetisierte NO diffundiert in die glatte Muskelzelle der Gefäßwand und bindet die lösliche Guanylatcyclase (sGC). sGC wird dadurch aktiviert und produziert zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP). Im letzten Schritt aktiviert das cGMP die Proteinkinase G (PKG). Es kommt zur Senkung des intrazellulären Kalziums und zur Gefäßrelaxation. [36]

Klinisch hat sich ein nicht invasives Messverfahren für die endothelvermittelte Vasodilatation etabliert, die flussvermittelte Vasodilatation (FMD) [43]. Eine verminderte FMD geht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher und hat daher einen prognostischen Wert [44].

Neben der direkten vasodilatierenden Wirkung des NOs vor Ort, sind weitere Wirkmechanismen bekannt. Zum Beispiel hat NO einen antiinflammatorischen und damit auch einen antiatherosklerotischen Effekt. NO inhibiert die Leukozytenadhäsion (Monozyten/Makrophagen) an die Gefäßwände. Leukozytenadhäsion spielt eine Rolle bei der Entstehung von Atherosklerose, daher kann NO protektiv gegen die Entstehung von Atherosklerose wirken [36, 45, 46]. Zudem hemmt NO die Thrombozytenaggregation und -adhäsion an den glatten Muskelzellen der Gefäßwand. Dieser Mechanismus hemmt einen späteren Schritt der Atherogenese, die fibrotische Plaque Bildung [47]. Auch das im Renin-Angiotensin-Aldosteron System vorkommende Hormon Angiotensin II ist an dem Entstehungsprozess der Atherosklerose beteiligt. Es führt einerseits zu einer zellvermittelten Vasokonstriktion. Andererseits verursacht es über die Aktivierung von Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADPH) in Monozyten einen Anstieg von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) [48]. Ein Zusammenhang zwischen ROS und einer verminderten NO-Bioaktivität konnte gezeigt werden, daher steht ROS auch in Zusammenhang mit ED [47].

Atherosklerose ist eine Form der Arteriosklerose und bezeichnet eine chronisch inflammatorische Erkrankung der innersten Schicht der Gefäßwand, der Intima [49, 50]. Die Hypothese der Atherosklerosegenese ist in Abb. 3 zu dargestellt. Initial steht eine Verletzung des Endothels. LDL lagert sich in der Intima ein und wird oxidiert (oxLDL). Es kommt zur Proliferation von glatten Muskelzellen und zur Aktivierung und Einwanderung von Monozyten/Makrophagen [49]. Makrophagen und andere antigenpräsentierende Zellen aktivieren über Antigenpräsentation die T-Lymphozyten und lösen damit die adaptive Immunantwort aus [49]. Auch nehmen die Makrophagen das oxLDL auf und entwickeln sich zu Schaumzellen, welche anschließend eine chronische Entzündungsreaktion auslösen [51]. Die ständige Entzündung führt zu bindegewebsartigen Umbauprozessen und resultiert in der Entstehung von artherosklerotischen Plaques [50].

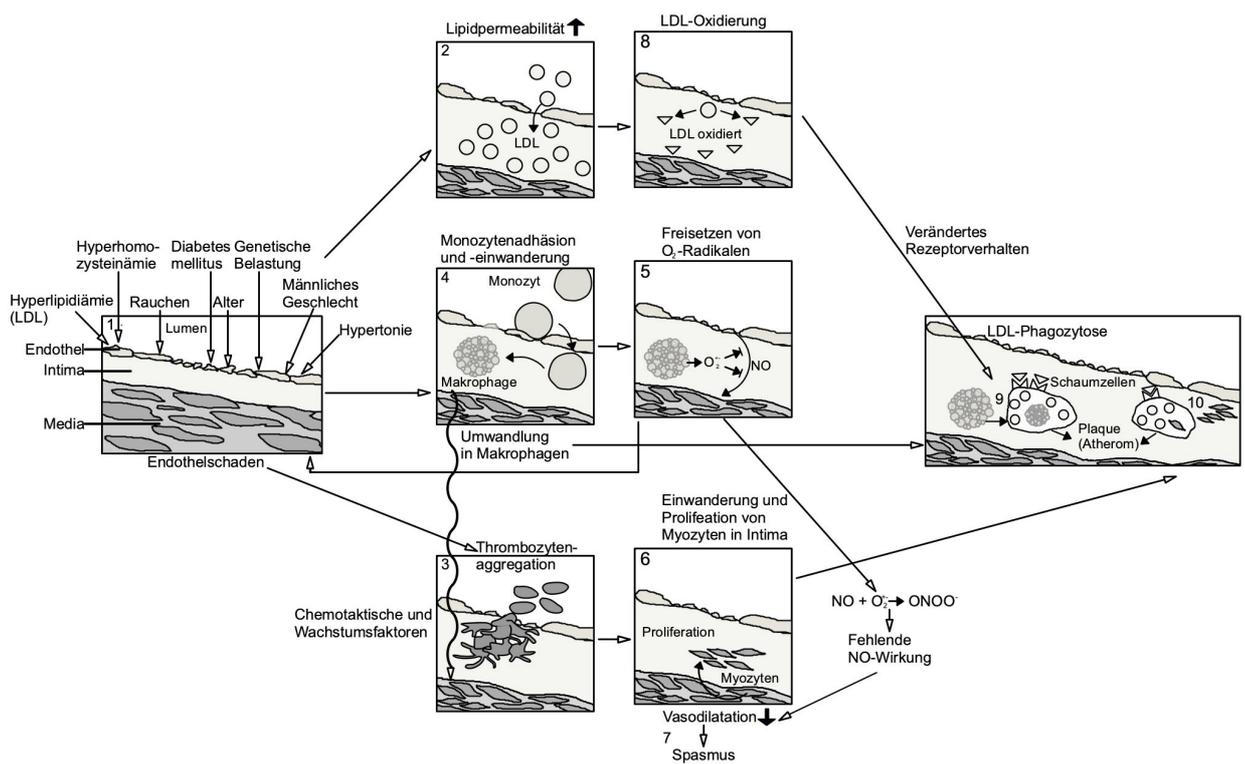


Abb. 3: **Pathogenese der Atherosklerose.** (1) Initial steht eine Verletzung des Endothels. Die Fragilität des Endothels wird durch verschiedenste Faktoren begünstigt, unter anderem durch arterielle Hypertonie oder Hyperlipidämie. (2) Durch eine gesteigerte Lipidpermeabilität des Endothels lagert sich LDL in der Intima ein (8) und wird oxidiert (oxLDL). (4) Auch Monozyten und Thrombozyten adherieren vermehrt an der Gefäßwand. Monozyten wandern in die Intima ein und werden zu Makrophagen. (5) Makrophagen setzen reaktive O₂-Radiokale frei (v.a. das Hyperoxidanion O₂^{•-}). (7) O₂- Radikale wirken Zellschädigend und binden NO, welches somit am Endothel nicht mehr wirksam wird. Der Ausfall der NO-Wirkung führt zu

vermehrter Thrombo- und Monozytenadhäsion, sowie durch fehlende vasodilatierende Wirkung zur Begünstigung eines Vasospasmus. (8) oxLDL schädigt das Endothel, exprimiert Adhäsionsmoleküle und lässt die Gefäßmuskulatur proliferieren. (9) Außerdem hat oxLDL veränderte Oberflächenmoleküle, sodass es von Makrophagen phagozytiert wird. Es entwickeln sich Schaumzellen. (4) Mono- und Thrombozyten schütten chemotaktische Faktoren aus. (3) Diese veranlassen die Migration von glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima. (10) Auch diese nehmen oxLDL auf und werden zu Schaumzellen. Schaumzellen lösen eine chronische Entzündungsreaktion aus. Die ständige Entzündung führt zu bindegewebsartigen Umbauprozessen und arteriosklerotischen Plaques [50].

Durch die Plaques werden Thrombozyten aktiviert, die sich anheften und zur weiteren Einengung des Gefäßlumens beitragen. So kann es zu einer Stenose des betroffenen Gefäßes mit einer konsekutiven Minderperfusion des nachgeschalteten Gewebes kommen (z.B. koronare Herzkrankheit (KHK), pAVK) [49]. Plaques können auch rupturieren und die losgelösten Emboli können kleinere Gefäße verschließen. Dies kann zu einem Schlaganfall oder Myokardinfarkt führen [49]. Außerdem können die Plaques sklerosieren und dadurch die Gefäßwand versteifen. Steigt die arterielle Steifigkeit in den großen Arterien an, kann dieser Elastizitätsverlust der Arterien eine Hypertonieentstehung oder -verschlechterung fördern. Weitere Unterformen der Arteriosklerose sind die Mönckeberg-Mediasklerose mit Kalkablagerungen in der Media und die Arteriolosklerose mit Wandverdickung und Lumeneinengug kleiner Gefäße [50]. Weitere Entstehungsformen der Gefäßsteifigkeit sind der Ersatz des Elastins in der Media durch das steifere Kollagen [52] oder die Hypertrophie von glatten Muskelzellen der Gefäßwand und eine erhöhte arterielle Wanddicke [53, 54]. Außerdem begünstigen chronisch entzündliche Erkrankungen [55] (z.B. rheumatoide Arthritis und Vaskulitis) und sogenannte „advanced glycation end products“ [56] arterielle Steifigkeit.

Maß für die arterielle Gefäßsteifigkeit ist die Pulswellengeschwindigkeit (PWV). Die Messung von atherosklerotischen Umbauprozessen, vor allem in den Karotiden, findet meist durch eine Messung der Intima-Media-Dicke statt [1].

Eine Störung in der Endothelzellbarriere kann proinflammatorische Ereignisse fördern. NO wirkt der Apoptose von Endothelzellen entgegen. Dies trägt zu den antiinflammatorischen und anti-atherosklerotischen Effekten des NOs bei [36, 57]. Durch eine anhaltende Inflammation ist das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse

zusätzlich erhöht. Mendall et al. konnten einen positiven Zusammenhang zwischen inflammatorischen Markern, wie Interleukin 6 (IL-6) und C-reaktivem Protein (CRP) und kardiovaskulären Ereignissen feststellen. Erhöhte CRP-Werte bei hypertensiven Individuen gingen vermehrt mit kardiovaskulären Ereignissen einher. IL-6 und CRP kann bei Personen mit arterieller Hypertonie somit als Marker für kardiovaskuläre Ereignisse fungieren [58].

Zusammengefasst spielt NO eine zentrale Rolle bei der endothelvermittelten Vasodilatation. Eine geringere Bioverfügbarkeit von NO führt zu einer verminderten Vasodilatationsfähigkeit und damit zu endothelialer Dysfunktion. Ein etabliertes, nicht invasives Messverfahren für die Endothelfunktion ist die FMD [43]. Eine verminderte FMD steht in Zusammenhang mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und hat somit einen prognostischen Wert [44]. NO wirkt außerdem antiinflammatorisch und antiatherosklerotisch. Die ED ist somit auch assoziiert mit Arteriosklerose [47], arterieller Hypertonie [26, 27] und gilt als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse [37].

1.4 Der Einfluss von Salz auf die Gefäßfunktion

Die Aufnahme von Salz ist für die Ernährung des Menschen essenziell. Weltweit liegt die durchschnittliche Aufnahme von Natrium bei 3,5 bis 5,5 g pro Tag. Das entspricht 9-12 g Salz pro Tag [1]. 80 % des aufgenommenen Salzes verbirgt sich in bereits verarbeiteten Lebensmitteln [1]. Die von der European Society of Cardiology und der European Society of Hypertension erstellte Leitlinie zur Behandlung der arteriellen Hypertonie empfiehlt eine Natriumaufnahme von 2 g pro Tag. Das entspricht 5 g Salz (NaCl) pro Tag [1].

Vor allem bei hypertensiven Individuen zeigt die Reduktion des Salzkonsums einen blutdrucksenkenden Effekt [59]. Eine aufgenommene Menge von > 5 g Natrium pro Tag (ca. 12 g Salz pro Tag) geht mit einer erhöhten Prävalenz für arterielle Hypertonie und einem erhöhten sBD einher [60]. Durch eine Salzrestriktion konnte in vielen Studien ein blutdrucksenkender Effekt erzielt werden. In der Metaanalyse dieser Studien wurde gezeigt, dass eine Reduktion der durchschnittlich aufgenommenen Salzmenge von 9 - 12 g Salz pro Tag auf 5 - 6 g Salz pro Tag einen signifikanten Effekt auf den Blutdruck hat. Eine durchschnittliche Reduktion

des Salzkonsums um 4,4 g Salz pro Tag senkte bei Individuen mit arterieller Hypertonie den Blutdruck um durchschnittlich 5/3 mmHg. In der Gruppe der normotensiven Individuen kam es im Durchschnitt zu einer Blutdrucksenkung um 2/1 mmHg. Zusammengefasst führt die Reduktion des Salzkonsums zu einer Blutdrucksenkung und das Ausmaß der Blutdrucksenkung korreliert mit der aufgenommenen Salzmenge. Daher wird in der Metaanalyse von He et al. 2013 eine weitere Reduktion des Salzkonsums auf 3 g Salz pro Tag als langfristiges Ziel empfohlen [59].

Eine Mindestmenge an Kochsalz ist jedoch für den Menschen nicht verzichtbar. Einige Studien zeigten, dass eine Kochsalzaufnahme von weniger als 3 g pro Tag negative Auswirkungen auf die Gesundheit hat. Das Risiko für Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse stieg beim Unterschreiten des Schwellenwertes von 3 g Natrium pro Tag an, wobei der blutdrucksenkende Effekt einer Natriumrestriktion bestehen blieb. Die aufgenommene Natriummenge wurde in diesen Studien anhand der gemessenen Natriumexkretion im Urin berechnet [61, 62].

Unabhängig von der arteriellen Hypertonie führt eine hohe Kochsalzaufnahme auch zu einer erhöhten Mortalität und zu vermehrtem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen [61-63]. In der Studie von Neal et al. aus dem Jahr 2021 in China benutzte eine Studiengruppe ein Salz-Substitut (75% NaCl und 25% Kaliumchlorid), während die Kontrollgruppe sich mit normalem Kochsalz ernährte. Die Gruppen wurden cluster-randomisiert und erhielten Individuen mit Schlaganfällen in der Vorgeschichte oder Individuen älter als 60 Jahre mit arterieller Hypertonie. In der Substitutionsgruppe traten signifikant weniger Schlaganfälle, kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle auf [63].

In den Arbeiten von Elijovich et al. und Feng et al. wurde das Ansprechen von Menschen auf Salz in zwei Gruppen unterteilt: Salzsensitiv und nicht Salzsensitiv bzw. Salzresistent [64, 65]. Salzsensitivität wird hierbei definiert als eine Regulationsstörung, bei der der Blutdruck kurz nach Salzkonsum ansteigt [65]. Im Falle einer bestehenden Salzsensitivität konnte gezeigt werden, dass sowohl das kardiovaskuläre Risiko als auch die arterielle Hypertonie bei hohem Salzkonsum erhöht ist [65]. Auch in unsere Studie wurden die Individuen hinsichtlich Salzsensitivität und Salzresistenz untersucht.

Der genaue Mechanismus, über den Kochsalz zu Blutdruckanstieg und zu vermehrtem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse führt, bleibt bisher nicht genau verstanden. Einige Studien haben daher genauer die Auswirkungen einer oralen Kochsalzaufnahme auf die Endothelfunktion durch die Messung der FMD untersucht. Es zeigte sich, dass eine orale Kochsalzbelastung die FMD bei gesunden Individuen blutdruckunabhängig verschlechtert [41, 66, 67]. Zudem haben normotensive, salzsensitive Individuen (BD-Anstieg $\geq 10\%$ innerhalb einer Woche mit hoher Salzzufuhr (18g/Tag)) eine geringere FMD als normotensive Salzresistente [68].

NO ist als potenter Vasodilatator bekannt. Einige Studien untersuchten daher das Verhalten von NO bei hoher Salzzufuhr oral um Rückschlüsse auf den Pathomechanismus, über den Kochsalz die ED fördert zu ziehen. Facchini et al. zeigte an 19 gesunden Individuen, dass während einer hohen Salzaufnahme die NO-Ausscheidung im Urin negativ mit dem Blutdruckanstieg korrelierte. Schlussfolgernd wurde ein Zusammenhang der Salzsensitivität mit verminderter Bioverfügbarkeit von NO vermutet [69]. Fujiwara et al. zeigte, dass eine hohe Salzaufnahme das NO in Salzsensitiven im vgl. zu Salzresistenten signifikant vermindert. Hierbei waren Blutdruckänderungen während der Salzbelastung signifikant negativ korreliert mit den NO-Änderungen im Plasma. Eine Salzrestriktion in 16 Gesunden zeigte keine signifikante Änderung auf das Plasma-NO [70]. Campese et al. zeigte bei Individuen mit EH unter salzreicher Diät eine Abnahme der NO-Metabolite im Vergleich zu Gesunden [71]. Zudem ist ein Zusammenhang zwischen vermehrtem oxidativem Stress und damit vermehrten ROS und der Abnahme der NO-Bioverfügbarkeit bekannt [64].

Zusammengefasst fördert ein übermäßiger Salzkonsum die Entstehung der arteriellen Hypertonie und das vermehrte Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse [59-62, 65, 72-74]. Die aktuelle Literatur zeigt, dass eine vermehrte Kochsalzaufnahme zu ED führt [41]. Die NO-Bioverfügbarkeit scheint eine zentrale Rolle bei der Entstehung der ED zu spielen [64]. Eine zu geringe Salzaufnahme beeinträchtigt jedoch die Immunabwehr [75] und erhöht ebenso das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [61, 62]. Der Zusammenhang zwischen der Salzaufnahme und der Mortalität kann somit in Form einer J-Kurve dargestellt werden.

1.5 Ziele der Arbeit

Mit der vorliegenden Arbeit sollen die Auswirkungen von Aldosteron und Kochsalz auf die Gefäßfunktion mittels FMD untersucht werden.

FMD ist ein klinischer Messwert für die Gefäßfunktion und hat einen prognostischen Wert für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse [44].

PA führt bekannterweise zu arterieller Hypertonie und ist mit einer verminderten Gefäßfunktion assoziiert [12, 33, 76-79]. Das erste Ziel unserer Studie ist es zu prüfen, ob die Gefäßfunktion, gemessen mittels FMD bei Individuen mit PA schlechter ist als die von Gesunden und, ob die FMD mit der Höhe des Aldosteronspiegels unabhängig vom sBD korreliert.

Kochsalz ist ein immer mehr untersuchter Risikofaktor für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen [61, 62, 80, 81]. Außerdem zeigen inzwischen zahlreiche Studien, dass eine hohe Kochsalzaufnahme zu arterieller Hypertonie führt [60, 65, 73]. Das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse durch vermehrte Kochsalzaufnahme besteht laut aktueller Studienlage blutdruckunabhängig [41, 82]. Das zweite Ziel unserer Studie ist es zu zeigen, dass eine kurzzeitige intravenöse Kochsalzbelastung die Gefäßfunktion, gemessen mittels FMD an der A. brachialis blutdruckunabhängig verschlechtert.

2 Material und Methoden

2.1 Aufbau der Studie und Ethikvotum

Eine Übersicht über den Aufbau der Studie gibt Abb. 4. Nachdem die Teilnehmenden über die Studie aufgeklärt waren und zugestimmt hatten, wurde das Langzeitblutdruckmessgerät Mobil-O-Graph® (IEM GmbH, 52078 Aachen, Deutschland) angelegt. Im nächsten Schritt wurde die FMD-Messung mittels hochauflösendem Ultraschall nach fünfminütiger Stauung am Unterarm durchgeführt. Danach wurde die Körperwasserverteilung mittels Body Composition Monitor der Firma Fresenius Medical Care (Geräte-ID-Nr.: 93115) erfasst und die Blutentnahme durchgeführt. Anschließend erfolgte die Infusion von 2 Litern NaCl 0,9% oder Glukose 5% über einen Zeitraum von 4 Stunden. Abschließend wurden die Messungen 2-4 wiederholt und nach der abschließenden Blutdruckmessung der Mobil-O-Graph® entfernt.

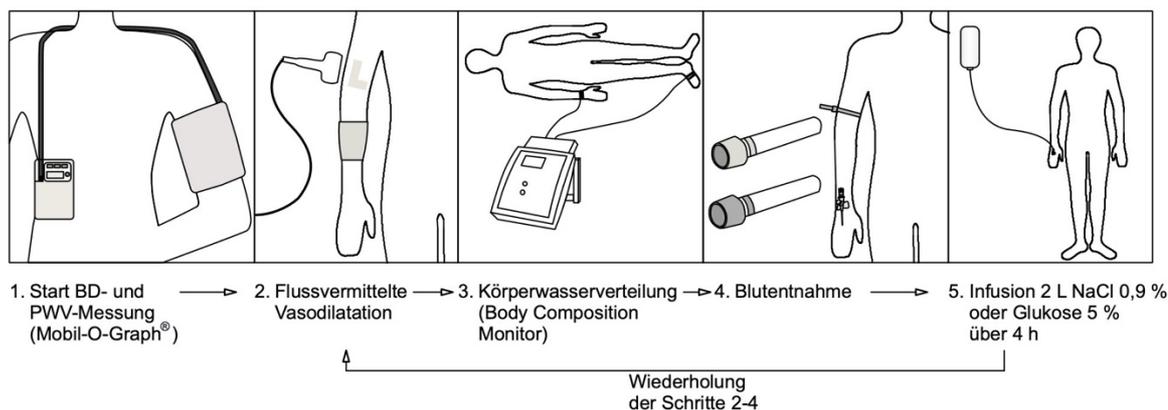


Abb. 4: **Aufbau der Studie.** 1. Anlage des Blutdruckmessgeräts Mobil-O-Graph® (IEM GmbH, 52078 Aachen, Deutschland). 2. Messung der flussvermittelten Vasodilatation an der A. brachialis mittels hochauflösendem Ultraschall nach fünfminütiger Stauung am Unterarm. 3. Messung der Körperwasserverteilung mittels Body Composition Monitor der Firma Fresenius Medical Care (Geräte-ID-Nr.: 93115). 4. Blutentnahme zur Bestimmung u.a. von Aldosteron, Renin, Elektrolyten und NT-proBNP. 5. Infusion von 2 Litern NaCl 0,9% oder Glukose 5% über 4 Stunden. 6. Wiederholung der Schritte 2.-4. nach der Infusion.

Die Durchführung der geplanten Studie wurde vorab durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt (Studennummer: 3027 und interne Studiennummer: 5365R).

2.2 Studienkollektiv

Das Studienkollektiv besteht aus insgesamt 45 Individuen. 25 Teilnehmer und Teilnehmerinnen wurden über die ambulante Hypertonie-Sprechstunde der Klinik für Nephrologie bei Verdacht auf einen PA für den Kochsalzbelastungstest aufgenommen und in die Studie eingeschlossen. Bei allen Teilnehmenden wurde der initiale Verdacht auf PA anhand der passenden Klinik und eines pathologischen ARQ (>20) gestellt. Bei 24 dieser Individuen wurde nach Durchführung des Kochsalzbelastungstests die Diagnose des PA bestätigt. Lediglich eine Patientin zeigte nur eine Teilautonomie der Aldosteron Produktion und wurde daher, aufgrund der fehlenden Diagnose des PA, aus der PA-Gruppe ausgeschlossen. Für die Kontrollgruppe wurden 15 gesunde Individuen rekrutiert. Bei diesen wurde ebenso der Kochsalzbelastungstest durchgeführt. Bei der ersten Testperson dieser Gruppe kam es zu technischen Problemen bei der Datenübertragung der FMD-Messung, sodass dieser Proband ausgeschlossen werden musste. Fünf weitere gesunden Individuen wurden für die Proof-of-Concept Gruppe eingeschlossen. Als Proof-of-Concept erhielt diese Gruppe G5 anstelle der NaCl 0,9% um eine Volumenbelastung ohne Salzkomponente zu erzeugen. Abb. 5 gibt eine Übersicht über das Studienkollektiv.

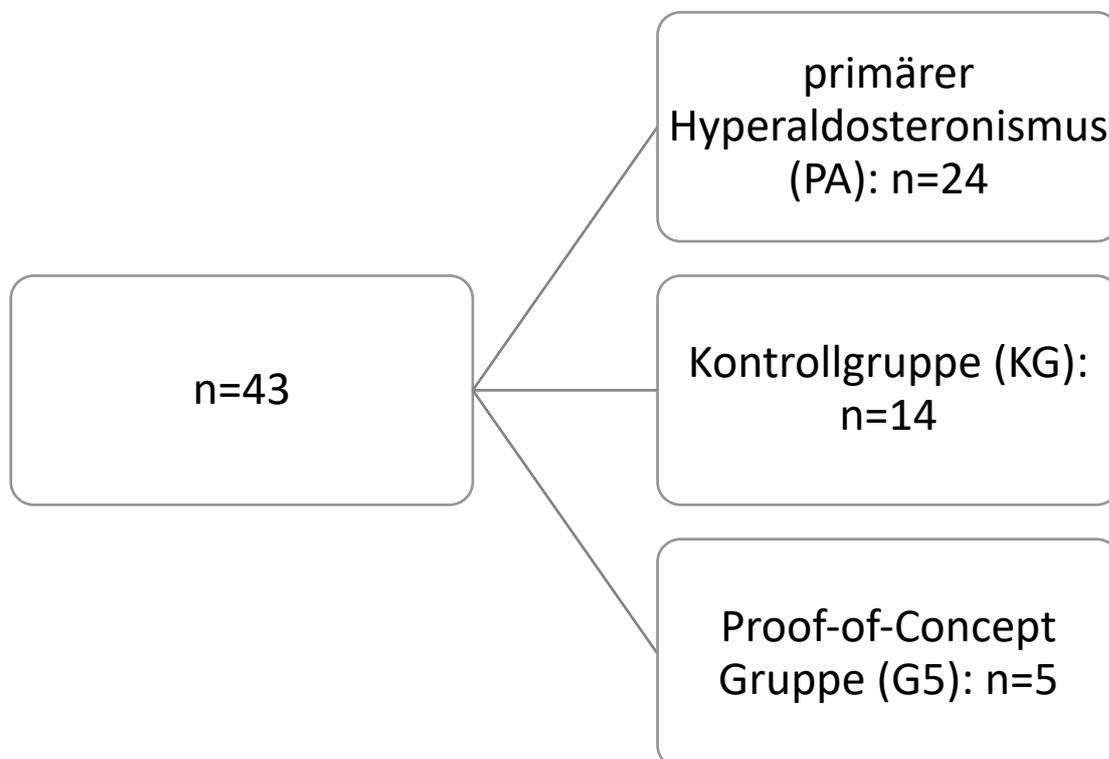


Abb. 5: Studienkollektiv.

Der Mittelwert des Alters liegt bei den Individuen mit PA bei $50,46 \pm 13,37$ (13 Frauen, 11 Männer), bei der KG bei $29,43 \pm 5,97$ (drei Frauen, elf Männer) und bei der Proof-of-Concept Gruppe bei $23,60 \pm 2,24$ (drei Frauen, zwei Männer). Bei allen Gruppen wurde eine ausführliche Anamnese erhoben und Störfaktoren der FMD-Messung dokumentiert. Als Störfaktoren sind Nikotinkonsum, Alkoholkonsum, Drogen/Genussmittel (Koffein, Cannabis), familiäre Belastung und kardiovaskuläre Vorerkrankungen bekannt.

2.3 Intravenöse Kochsalzbelastung / Volumenbelastung mittels Glukoseinfusion

Mit der Infusion von zwei Litern 0,9%iger Kochsalzlösung wurde zwischen 8:00 und 10:00 nach erfolgter FMD-Messung, Körperwasserbestimmung mittels Body-Composition-Monitor und Blutentnahme begonnen. Die Infusionsdauer betrug vier Stunden (500ml/h). Die Infusion der PA-Individuen wurde im ambulanten Zentrum des UKD mittels Infusomat durchgeführt und überwacht. Die Individuen der KG und die Proof-of-Concept Gruppe erhielten ihre Infusion im Studienzentrum der Nephrologie mittels Tropfenzähler. Dabei wurde darauf geachtet, dass die zwei Liter möglichst ebenso gleichmäßig über vier Stunden verteilt infundiert wurden. Zu Beginn und nach erfolgter Infusion wurde der Kaliumwert kontrolliert und, falls notwendig nach in Tabelle 2 aufgeführtem Schema substituiert:

Kaliumwert	Substitution von
Kalium >4,0	0 Kalinor
Kalium 3,5-4,0	1 Kalinor
Kalium <3,5	2 Kalinor

Tabelle 2: Substitution von Kalium beim Kochsalzbelastungstest

Der Kochsalzbelastungstest wurde unter bereinigter Medikation durchgeführt. Betablocker, alpha-2-Agonisten (z.B. Clonidin), Angiotensin-1-Blocker, ACE-Hemmer wurden jeweils eine Woche vorher abgesetzt. MRA wie Spironolacton, Elperenon oder Drosirenon wurden 4 Wochen vorher abgesetzt. Übergangsweise wurden Kalziumkanalblocker (z.B. Amlodipin, Verapamil) und Alpha-Rezeptorblocker (z.B. Doxazosin, Urapidil) eingenommen. Die gesunden Individuen nahmen keine Medikamente ein. Fünf weitere gesunde Individuen erhielten eine fünfprozentige Glukoseinfusion (G5) anstelle von NaCl 0,9 %. Für die Auswertung

des Kochsalzbelastungstest ist die Bestimmung von Aldosteron vorher und nachher relevant. Physiologisch kommt es zu einem Abfall des Aldosterons durch die Kochsalzinfusion. Eine Aldosteronkonzentration von > 50 ng/l nach der Infusion oder ein fehlender Abfall um 50% vom Ausgangswert sprechen für das Vorliegen eines PA.

2.4 Messung von Blutdruck und Pulswellengeschwindigkeit (PWV)

Um Blutdruckänderungen oder Veränderungen der PWV zu registrieren, wurde während des Aufenthalts der Individuen der Mobil-O-Graph® (IEM GmbH, 52078 Aachen, Deutschland) angeschlossen. Dieser misst kontinuierlich alle 15 Minuten Blutdruck, sowie Puls und PWV. Die Pulswellengeschwindigkeit ist ein Maß für arterielle Gefäßsteifigkeit [83] und ein Parameter zur Einschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos [84, 85]. Um das Blutdruckverhalten und das Verhalten der PWV zu untersuchen wurde aus je drei Messwerten vor und nach der Kochsalzbelastung der Mittelwert gebildet. Für die weitere Auswertung wurde das Blutdruckverhalten in eine Salz-Sensitive und eine nicht Salzsensitive Gruppe unterteilt. Dabei wurde sich an dem Artikel von Labno-Kirszniok et al. aus dem Jahr 2021 orientiert und ein Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks um ≥ 10 mmHg wurde als Salzsensitiv definiert [86].

2.5 Messung der Gefäßfunktion mittels flussvermittelter Vasodilatation (FMD)

Die FMD ist ein etabliertes Messverfahren für die Gefäßfunktion. Die FMD wird nach fünfminütiger Stauung mittels hochauflösender Ultraschall Diagnostik gemessen. Der durch den Einstrom des Blutes nach Stauung erzeugter Scherstress am Endothel führt zur Freisetzung des potenten Vasodilatators NO. NO diffundiert zu den glatten Muskelzellen der Gefäßwand und wirkt hier relaxierend, sodass es zur Dilatation des Gefäßes kommt [36]. Die Maximale Dilatation nach Stauung zu erfassen ist Ziel der FMD-Messung, denn diese ist ein Maß für Gefäßfunktion und endotheliale Dysfunktion.

Die sonographische Messung der flussvermittelten Vasodilatation wurde vor (Messpunkt A) und nach (Messpunkt B) dem Kochsalzbelastungstest durchgeführt. Die erste Messung fand im Zeitraum von 8:00 bis 10:00 statt. Die Zweite zwischen 12:00 und 14:00. Bei sieben der gesunden Individuen zudem am Folgetag gegen

10:00. Bei den ersten 28 Individuen wurde das Sonographiegerät Vivid-i (General Electric Healthcare GmbH, D-42655 Solingen), aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD)(Geräte-ID-Nr. 72307) verwendet. Aufgrund technischer Probleme mit diesem Gerät wurde ab Proband Nr. 30 das Sonographiegerät LOGIQ e (General Electric Healthcare GmbH, D-42655 Solingen), der Klinik für Nephrologie des UKDs (Geräte-ID-Nr. 95414) verwendet.

Die FMD-Messung erfolgte gemäß den Experten- und evidenzbasierten Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) [43]. Umgebungsbedingungen waren ein klimatisierter Raum mit ca. 21°C. Alle Individuen hielten von der Messung eine Ruhephase im Liegen von mindestens 10 Minuten ein und waren nüchtern.

Als erstes wurde das mit dem Sonographiegerät verbundene drei Kanal Echokardiogramm (EKG) angeschlossen (GE Medical Systems Co., China, REF: 5195563), da die Darstellung der Herzzyklen parallel zu den Videoaufnahmen des Gefäßes, für die spätere Auswertung relevant ist. Dann wurde die Arteria brachialis (A. brachialis) am rechten Oberarm, etwa eine Handbreite oberhalb der Ellenbeuge, im Querschnitt aufgesucht. Durch Ausdrehen des Schallkopfes wurde nun die A. brachialis im Längsschnitt dargestellt. Durch Anwenden der Dopplersonographie konnte die Identität der A. brachialis sicher festgestellt werden. Danach wurde die Bildqualität optimiert, indem das Gefäß möglichst groß und mittig, eingestellt wurde. Zudem kann durch Optimierung der Kontraste das Gefäßlumen möglichst echoarm dargestellt werden, sodass sich die Arterienwände gut vom Lumen abgrenzbar zeigen. Zuletzt wurde die Position des Schallkopfes für die zweite Messung mit zwei Streifen Leukoplast markiert, siehe Abb. 6.



Abb. 6: **Position der Blutdruckmanschette und des Schallkopfes für die FMD Messung.**

Vor Beginn der Stauung wurden fünf basale Videosequenzen aufgenommen. Jede Videosequenz zeichnete mindestens drei Herzzyklen auf. Zudem wurde eine Doppler Aufnahme mit einer Winkelkorrektur <60 Grad gemacht. Bei den Doppler-Aufnahmen wurde die für die Doppler Messung günstige Ansträgung des Gefäßes zu Gunsten der optimalen Messung des Durchmessers des Gefäßes vernachlässigt. Dies kann dazu führen, dass die tatsächliche Strömungsgeschwindigkeit höher ist als die durch die Dopplersonographie gemessene.

Auf die basalen Aufnahmen folgte die fünfminütige Stauungsphase. Dafür wurde eine Blutdruckmanschette (ERKA Perfect, Kallmeyer Medizintechnik GmbH & Co.KG) ca. 4 Fingerbreiten unterhalb der Ellenbeuge am Unterarm befestigt und mit einem Druck von 50 mmHg oberhalb des systolischen Blutdrucks gestaut.

Nach fünf Minuten wurde die Verschlusschraube der Blutdruckmanschette geöffnet. Nun wurde die maximale Flussgeschwindigkeit mittels Doppler aufgezeichnet. Dies bildete gleichzeitig den Messpunkt 0 für die von da an beginnende, dreiminütige Messreihe. Folglich wurde ab Sekunde null bis Sekunde 180 alle 20 Sekunden eine Videosequenz über drei Herzzyklen aufgenommen. Insgesamt ergaben sich somit 9 Messpunkte nach der Stauung und fünf basale Messpunkte vor der Stauung. Nach Abschluss der Messung wurden die Aufnahmen mittels Wechseldatenträger USB gesichert. Die Doppler Aufnahmen wurden im Format JPEG, secondary capture, und die Videosequenzen der Arterie im Format AVI, nur Bild, gesichert.

2.6 Messung der Körpervolumina mittels Body Composition Monitor

Um den Einfluss von Aldosteron und Kochsalz auf die Flüssigkeitsverteilung in den verschiedenen Körperkompartimenten zu untersuchen wurde der Body Composition Monitor (BCM) der Firma Fresenius Medical Care (Geräte-ID-Nr.: 93115) genutzt. Vor und nach Kochsalzbelastungstest (und am Folgetag) wurden die in Tabelle 3 aufgeführten Messparameter bestimmt:

Messparameter	Ausgabeeinheit
Überwässerung (OH) (prä- und post-dialytisch)	[L]
Lean Tissue Index (LTI)	[kg/m ²]
Fat Tissue Index (FTI)	[kg/m ²]
Gesamtkörperwasser (TBW) (Harnstoffverteilungsvolumen V)	[L]
Extrazellulärwasser (ECW)	[L]
Intrazellulärwasser (ICW)	[L]
Muskelmasse (LTM)	[kg] und [%]
Lipidmasse (FAT)	[kg] und [%]
Körperfettmasse (ATM)	[kg]
Aktive Körperzellmasse (BCM)	[kg]

Tabelle 3: Parameter des Body Composition Monitors

Für die Messung wurde das Gerät über je zwei Elektroden an Hand- und Fußrücken angeschlossen. Die Messungen erfolgten bei allen Studienteilnehmern in liegender Position und dauerte ca. 2 Minuten.

2.7 Blutentnahme

Vor und nach dem Kochsalzbelastungstest (und am Folgetag) wurden 18,5 ml Blut entnommen. Die Entnahme erfolgte vor dem Kochsalzbelastungstest durch einen frisch gelegten Sicherheitsvenenverweilkatheter mit Injektionsport (Vasofix® Safety 1,30 x 45 mm G18 Grün) des Herstellers Braun. Nach der Kochsalzbelastung wurde erneut Blut abgenommen. Das erste Blutentnahmeröhrchen wurde verworfen, um einen Verdünnungseffekt der Proben zu vermeiden. Am Folgetag erfolgte die Blutentnahme mittels Flügelkanüle (BD Vacutainer Safety Lok™ REF 367286). War es nicht möglich einen Sicherheitsvenenverweilkatheter der Größe G18 zu legen, wurde nach dem Kochsalzbelastungstest ebenfalls eine Flügelkanüle am kontralateralen Arm verwendet. Zu beiden Entnahmezeitpunkten wurden folgende

Blutentnahmeröhrchen gefüllt, siehe Tabelle 4.

Bestimmung	Zusatz	Größe	Füllvolumen	Artikelnummer	Anzahl je Blutentnahme
Blutbild/Hämatologie	K2 EDTA	75 x 13	3 ml	BD REF 368499	2
BGA	80 IU Heparin		3 ml	BD REF 364378	1
Plasma	Li- Heparin, Trenngel	100 x 13	4,5 ml	BD REF 366567	1

Tabelle 4: **Blutentnahmeprotokoll.**

Die entnommenen Röhrchen wurden im Labor des UKD eingereicht. Daraus wurde ein großes Blutbild, Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, Phosphat, CRP), eine Blutgasanalyse und der ARQ, inklusive Aldosteron und Renin bestimmt. Für unsere Studie ließen wir zusätzlich N-terminales pro-B-typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP), CRP, IL-6 und bestimmen.

2.8 Auswertung der FMD-Messungen

Zur Ermittlung des Durchmessers der A. brachialis zu den verschiedenen Messpunkten wurde das Programm Brachial Analyzer for Research verwendet. Vor Beginn jeder Messung wurde der Maßstab auf 10 mm festgesetzt (siehe grünen Maßstab am rechten Rand in Abb. 7).

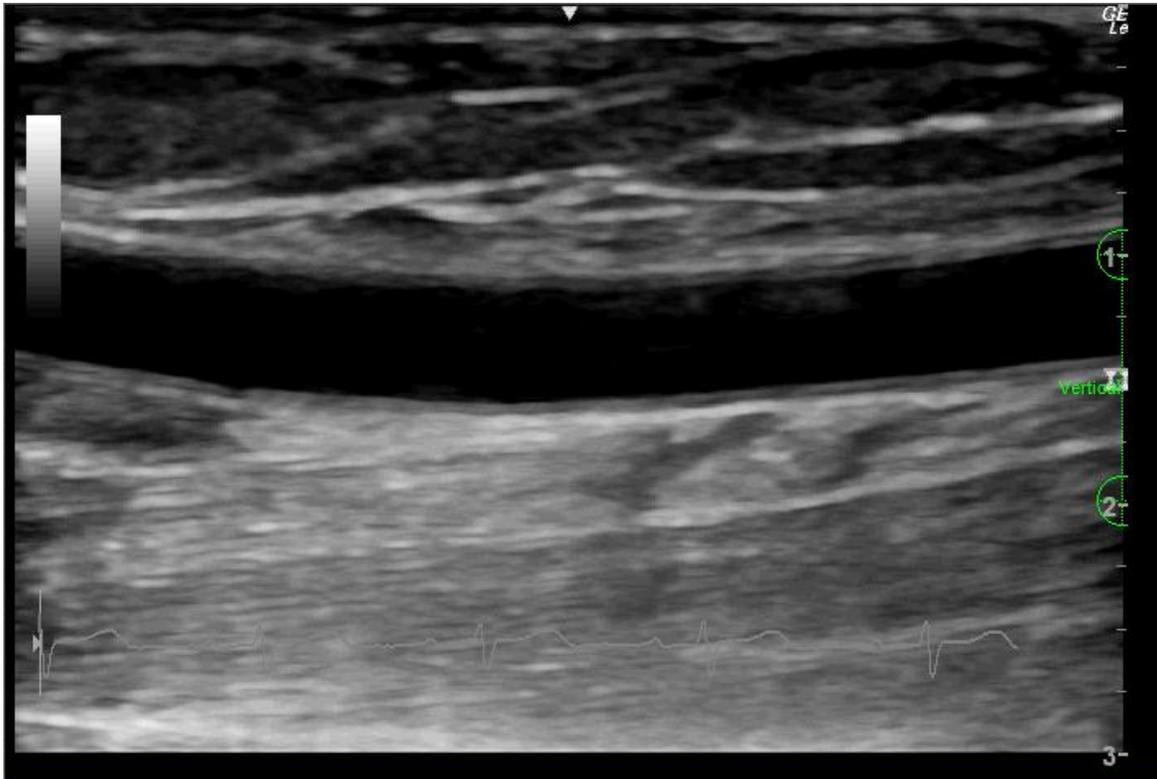


Abb. 7: A. brachialis im Längsschnitt für die FMD-Messung.

Danach wurde die Region of Interest (grüne Markierung) über den zu messenden Gefäßabschnitt gelegt. Nun konnten die violetten Linien an die Gefäßwand angepasst werden (Siehe Abb. 8). War die Intima sonographisch von der Media abzugrenzen, so wurde die Messung an der Intima-Media Grenze vorgenommen. Der Grund hierfür ist, dass die Intima nicht immer durchgängig darstellbar ist und so hervorgerufene Durchmesserschwankungen vermieden werden können.

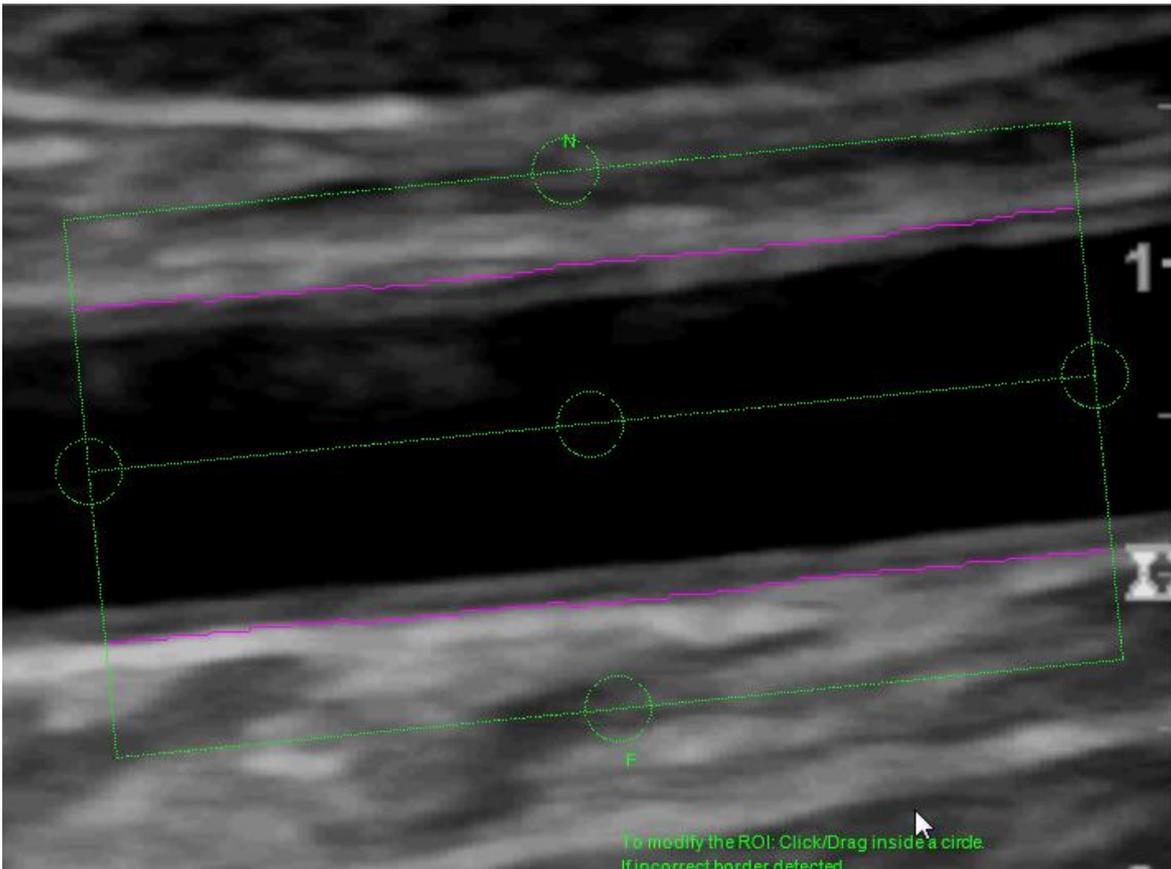


Abb. 8: **Markierung der Region of Interest.** Markierung der Region of Interest, gemessen an der Intima-Media Grenze für die Durchmesserbestimmung der A. brachialis.

Das Programm maß nun den Durchmesser der A. brachialis in Millimeter über die gesamte Videosequenz. Für die Auswertung wurden je Videosequenz drei Durchmesser gemessen. Der Durchmesser wurde zum Zeitpunkt der Austreibungsphase (auf der R-Zacke des EKG) gemessen. Dies ist von großer Wichtigkeit, da der Gefäßdurchmesser herzyklusabhängigen Schwankungen unterliegt (Abb. 9). Von diesen drei Werten wurde der Mittelwert für alle weiteren statistischen Analysen verwendet. Für die folgende Auswertung wird häufig die FMD in Prozent angegeben. Diese prozentuale Änderung der FMD bezieht sich auf die basale FMD und wird mit folgender Formel berechnet: $((FMD_{max} - FMD_{basal}) / FMD_{basal}) * 100$. Von den für die Messpunkte 20sec, 40sec, 60sec, usw. gemessenen FMDs wird im Folgenden mit der maximalen FMD aus einer Messung gearbeitet.

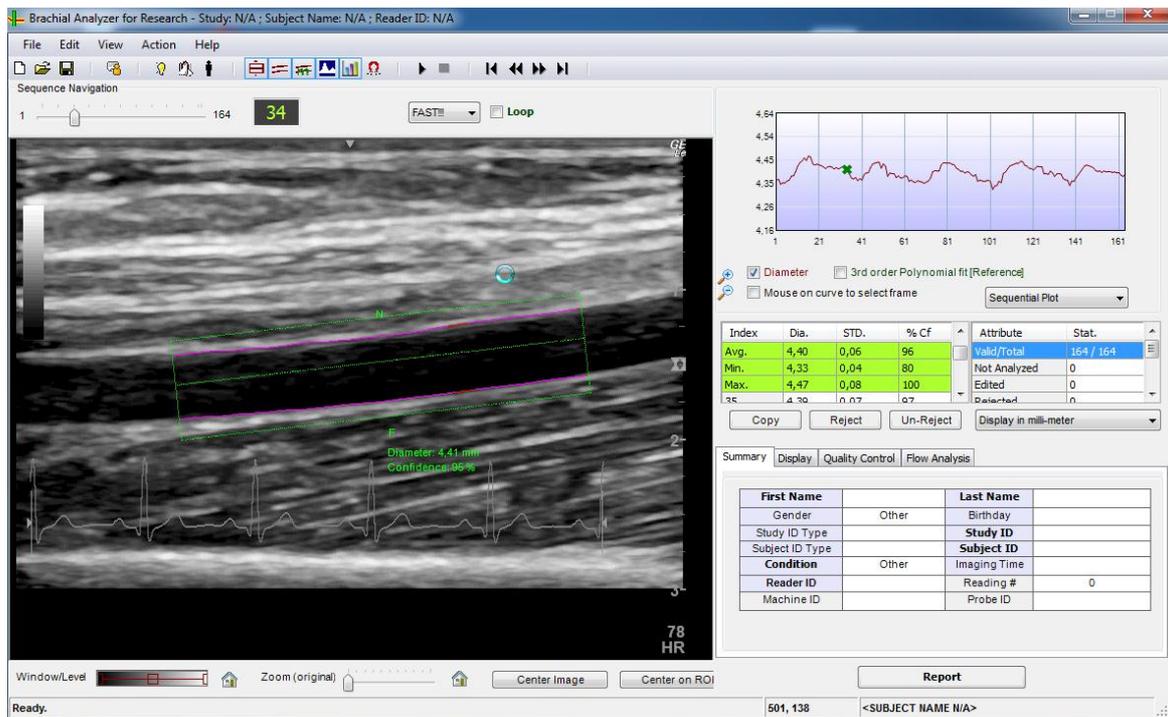


Abb. 9: Herzyklusabhängige Schwankungen des Gefäßdurchmessers. Oben rechts in der zeitlich (X-Achse in sec) aufgelösten Grafik ist zu sehen, dass der Gefäßdurchmesser (Y-Achse in mm) im zeitlichen Verlauf bei Systole (höherer Durchmesser) und Diastole (niedrigerer Durchmesser) schwankt.

2.9 Statistische Analyse der Messergebnisse

Die statistische Auswertung der Daten wurde mittels der Software GraphPad Prism 9 und SPSS Statistics durchgeführt. Für den Nachweis von Unterschieden in Parametern zwischen verschiedenen Gruppen wurde der ungepaarte t-Test verwendet. Für den Nachweis von Unterschieden in Parametern derselben Gruppe zu verschiedenen Zeitpunkten wurde der gepaarten t-Test angewandt. Für die Untersuchung der Daten auf vorliegende Korrelationen wurde die Pearson Korrelationsanalyse gewählt. Nach erfolgter Testung auf Normalverteilung der Daten bei allen Testungen eine parametrische Annahme zu Grunde gelegt werden. Bestand bei den Testungen kein Beleg, etwa durch vorherige Studien, dass ein Zusammenhang in eine bestimmte Richtung besteht, wurde der zweiseitige t-Test verwendet. War bereits ein Zusammenhang bekannt, wurde der einseitige t-Test angewandt (jeweils vermerkt in Ergebnisse). Einige Individuen lehnten die Langzeitblutdruckmessung mittels Mobil-O-Graph® (IEM GmbH, 52078 Aachen, Deutschland) ab, oder dies war technisch nicht möglich. Der Blutdruck wurde hier manuell gemessen. Dies traf auf fünf Individuen der PA-Gruppe zu.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Charakteristika der Studienpopulation

Ziel dieser Arbeit ist es, die Auswirkungen von Aldosteron und Kochsalz auf die Gefäßfunktion mittels FMD zu untersuchen. In Tabelle 5 sind die klinischen Charakteristika der untersuchten Individuen mit PA, sowie der gesunden Kontrollgruppe gezeigt. Signifikante Unterschiede ergeben sich beim Alter der beiden Gruppen (PA: $50,46 \pm 13,37$ Jahre vs. KG: $29,43 \pm 5,97$ Jahre, $p < 0,0001$). Anzumerken ist, dass die Gruppe mit PA im Vergleich zu Hypertonikern allgemein sehr jung ist. Der BMI ist signifikant verschieden (PA: $28,87 \pm 6,42$ kg/m² vs. KG: $24,60 \pm 2,67$ kg/m², $p = 0,0270$). Die Gruppen unterscheiden sich erwartungsgemäß hinsichtlich des sBD (PA: $141,13 \pm 20,39$ mmHg vs. KG: $122,00 \pm 13,21$ mmHg, $p = 0,0102$) und des diastolischen Blutdrucks (PA: $90,67 \pm 12,25$ mmHg vs. KG: $73,50 \pm 8,47$ mmHg, $p < 0,0001$). Auch die PWV ist signifikant verschieden (PA: $8,23 \pm 2,13$ m/s vs. KG: $5,20 \pm 0,41$ m/s, $p = 0,0001$). Hinsichtlich der Aldosteronkonzentration im Plasma unterscheiden sich die beiden Studiengruppen nicht (PA: $196,42 \pm 106,88$ ng/dl vs. KG: $165,43 \pm 98,38$ ng/dl, $p = 0,3934$), jedoch ist die Reninkonzentration im Plasma signifikant verschieden (PA: $7,25 \pm 10,65$ pg/ml vs. KG: $17,89 \pm 10,23$ pg/ml, $p = 0,0014$). Auch der ARQ der beiden Gruppen weicht signifikant voneinander ab (PA: $58,06 \pm 41,66$ vs. KG: $12,89 \pm 10,23$, $p = 0,0008$). Bei beiden Gruppen wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren erfasst, diese sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Charakteristika	Primärer Hyperaldosteronismus (n=24)	Kontrollgruppe (n=14)	p-Wert
Alter, Jahre	$50,46 \pm 13,37$	$29,43 \pm 5,97$	<0,0001
Geschlecht, weiblich/männlich	12/12	3/11	
Body mass index, kg/m ²	$28,87 \pm 6,42$	$24,60 \pm 2,67$	0,027
Systolischer Blutdruck, mmHg	$141,13 \pm 20,39$	$122,00 \pm 13,21$	0,010
Diastolischer Blutdruck, mmHg	$90,67 \pm 12,25$	$73,50 \pm 8,47$	<0,0001
Pulswellengeschwindigkeit m/s	$8,23 \pm 2,13$ ¹	$5,20 \pm 0,41$ ²	0,0001
Serum Kalium, mmol/L	$3,71 \pm 0,29$	$3,87 \pm 0,22$	0,093
Serum Natrium, mmol/L	$139,50 \pm 2,14$	$140,07 \pm 1,71$	0,412

¹ N=19

² N=11

Serum Kreatinin, mg/dl	0,89 ± 0,21 ³	0,90 ± 0,16 ⁴	0,933
GFR-CKD-EPI, ml/min	93,90 ± 21,22 ²	105,17 ± 11,72 ⁴	0,282
Plasma Aldosteron Konzentration, ng/dl	196,42 ± 106,88	165,43 ± 98,38	0,393
Plasma Renin Konzentration, pg/ml	7,25 ± 10,65	17,89 ± 10,23	0,001
Aldosteron Renin Quotient	58,06 ± 41,66	12,89 ± 10,23	0,001
NT-proBNP, pg/ml	89,37 ± 69,70 ¹	29,50 ± 11,99	0,005
Gesamteiweiß im Urin auf Crea-U, mg/gC	94,72 ± 47,05 ⁵	-	
Bereinigte Antihypertensive Therapie (Kalziumkanalblocker, Alpha-Rezeptorblocker)	22	0	

Tabelle 5: **Klinische Charakteristika der Studienpopulation.** Angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung und p-Wert, Signifikanzniveau 0,05.

Vorerkrankungen	PA, N (%)	KG, N (%)	
-arterielle Hypertonie	24 (100%)	0 (0 %)	
-Dyslipidämie	5 (20,8 %)	0 (0 %)	
-Diabetes mellitus Typ 2	3 (12,5 %)	0 (0 %)	
-KHK	0 (0 %)	0 (0 %)	
-Zustand nach Schlaganfall	0 (0 %)	0 (0 %)	
-aktueller Raucher	2 (8,3 %)	0 (0 %)	
-positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Ereignisse (SA, MI, VHF)	16 (66,7 %)	8 (57,1 %)	

Tabelle 6: **Kardiovaskuläre Risikofaktoren der Studienpopulation in Prozent.**

Zusätzlich wurde eine kleine Gruppe von 5 gesunden Personen rekrutiert, welche als Proof-of-Concept Gruppe 2 Liter 5%ige Glucoseinfusion, anstelle der 2 Liter 0,9% NaCl-Infusion erhielten. Tabelle 7 zeigt die klinischen Charakteristika der G5 Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Hier zeigen sich nur signifikante Unterschiede im diastolischen Blutdruck und in der PWV zwischen den beiden gesunden Gruppen.

Charakteristika	Kontrollgruppe (n=14)	Proof of Concept (n=5)	p-Wert
Alter, Jahre	29,43 ± 5,97	23,60 ± 2,24	0,06
Geschlecht, weiblich/männlich	3/11	3/2	
Body mass index, kg/ m ²	24,60 ± 2,67	22,59 ± 1,88	0,16
Systolischer Blutdruck, mmHg	122,00 ± 13,21	111,07 ± 7,48	0,20
Diastolischer Blutdruck, mmHg	73,50 ± 8,47	68,13 ± 10,13	0,05
Pulswellengeschwindigkeit	5,20 ± 0,41 ²	4,85 ± 0,32	0,04
Serum Kalium, mmol/L	3,87 ± 0,22	3,82 ± 0,07	0,63
Serum Natrium, mmol/L	140,07 ± 1,71	138,60 ± 0,49	0,09
Serum Kreatinin, mg/dl	0,90 ± 0,16 ⁴	0,85 ± 0,12	0,65
GFR-CKD-EPI, ml/min	105,17 ± 11,72 ⁴	108,00 ± 13,22	0,74

³ N=10
⁴ N=6
⁵ N=13

Plasma Aldosteron Konzentration, ng/dl	165,43 ± 98,38	260,80 ± 111,37	0,11
Plasma Renin Konzentration, pg/ml	17,89 ± 10,23	15,74 ± 11,20	0,71
Aldosteron Renin Quotient	12,89 ± 10,23	20,73 ± 11,16	0,16
NT-proBNP, pg/ml	29,50 ± 11,99	35,80 ± 21,10	0,37

Tabelle 7: **Klinische Charakteristika der G5 Proof-of-Concept Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.** Angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung und p-Wert, Signifikanzniveau 0,05.

3.2: Auswirkungen von Aldosteron auf die Gefäßfunktion

Ziel dieser Arbeit ist es, die Auswirkungen von Aldosteron und Kochsalz auf die Gefäßfunktion zu untersuchen. Im folgenden Teil wird die Auswirkung der pathologischen Aldosteronüberproduktion bei PA untersucht. Vor Beginn des Kochsalzbelastungstests war die FMD der Individuen mit PA signifikant geringer als die FMD der gesunden KG (PA: 6,996 % vs. KG: 10,49 %, $p = 0,0081$). Die basalen Durchmesser der A. brachialis vor Stauung unterscheiden sich dabei nicht signifikant voneinander (PA: 4,215 mm vs. KG: 3,921 mm, $p = 0,2126$). Die beiden Ergebnisse sind in Abb. 10 aufgeführt.

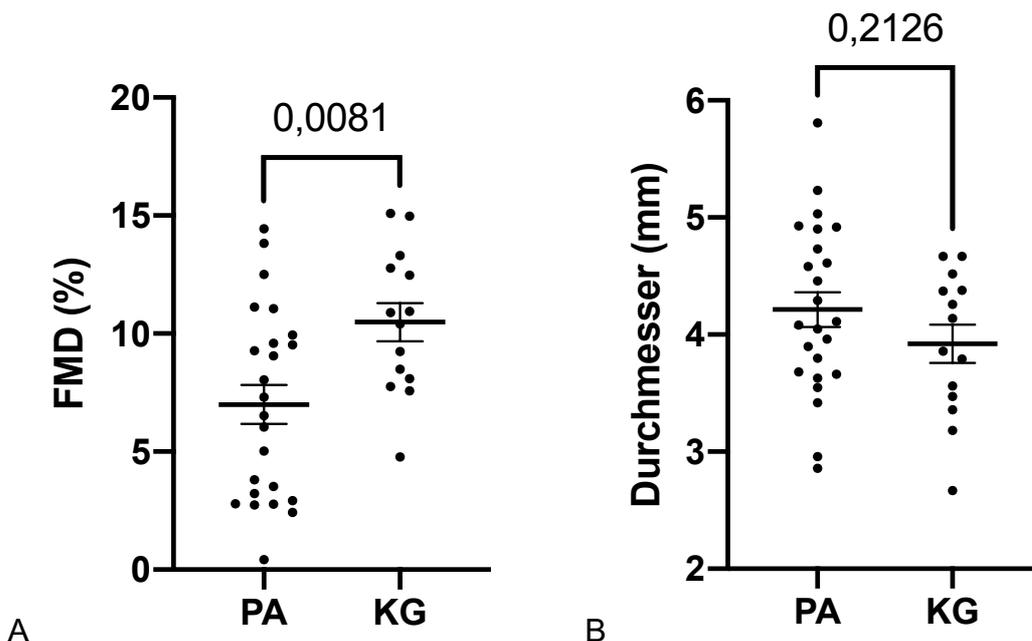


Abb. 10: **Die FMD der beiden Studiengruppen und der Ausgangsdurchmesser der A. brachialis im Vergleich.** A: Maximale FMD (%) PA vs. KG. Gemessen wurde die FMD nach fünfminütiger Stauung an der A. brachialis mittels Sonographie. B: Basaler Durchmesser (mm) der A. brachialis vor Beginn der fünfminütigen Stauung PA vs. KG. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardfehler des zweiseitigen t-Tests. Signifikanzniveau: $p < 0,05$.

Die Chance (*engl.: Odds*), dass bei unseren PA-Individuen eine FMD < 10 % vorliegt liegt bei 3,8. Die Chance, dass gesunde Individuen eine FMD < 10 % haben liegt bei 0,75. Daraus ergibt sich ein Chancenverhältnis (*engl.: Odds-Ratio*) von 5,06

mit einem unteren 95 % Konfidenzintervall (KI) von 1,19 und einem oberen 95 % KI von 21,51. Diese Odds-Ratio haben wir für verschiedene FMD-Grenzwerte bestimmt (siehe Abb. 11). Bei allen Grenzwerten ist das *Odds Ratio* größer eins.

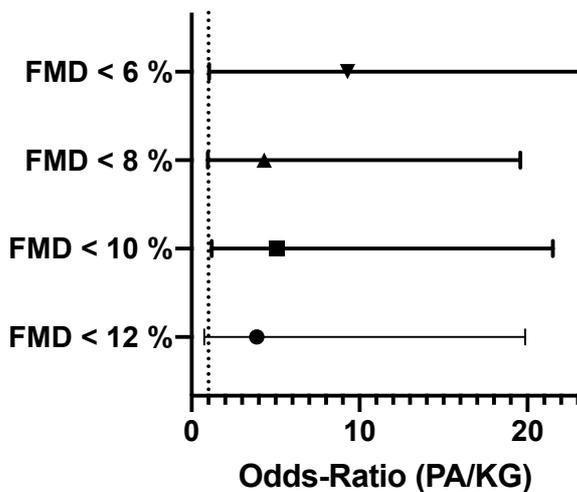


Abb. 11: **Das Odds-Ratio für verschiedene FMD-Grenzwerte.** *Odds-Ratio (Odds PA / Odds KG)* für verschiedene FMD-Grenzwerte (< 12 %, < 10 %, < 8 %, < 6 %). Gezeigt ist das *Odds-Ratio* und das untere und obere 95 % Konfidenzintervall.

Wie in Abb. 12 dargestellt, zeigt sich eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Plasmaaldosteron und der FMD bei Individuen mit PA (Pearson $r = -0,494$, $p = 0,014$). Wichtig war in diesem Zusammenhang zu sehen, dass die FMD sich bei den Individuen mit PA unabhängig vom sBD verhielt (Pearson $r = -0,137$, $p = 0,524$). Die Höhe des Plasmaaldosteron zeigte sich somit als negativer Einflussfaktor auf die FMD in unserer Studie führend. Das Alter wurde als Confounder nicht bestätigt. Es zeigte sich keine generelle Korrelation zwischen dem Alter und der FMD in der Gesamtstudienpopulation (Pearson $r = -0,1978$, $p = 0,1$). Auch die altersbereinigte, zweiseitige Korrelationsanalyse (siehe Tabelle 8) zeigte weiterhin eine signifikante negative Korrelation zwischen Plasmaaldosteron und der FMD bei PA-Individuen (Korrelation: $-0,494$, $p = 0,017$). Die einseitige Korrelationsanalyse zeigte eine signifikante negative Korrelation der FMD mit dem BMI in der gesamten Studienpopulation (Pearson $r = -0,295$, $p = 0,03$).

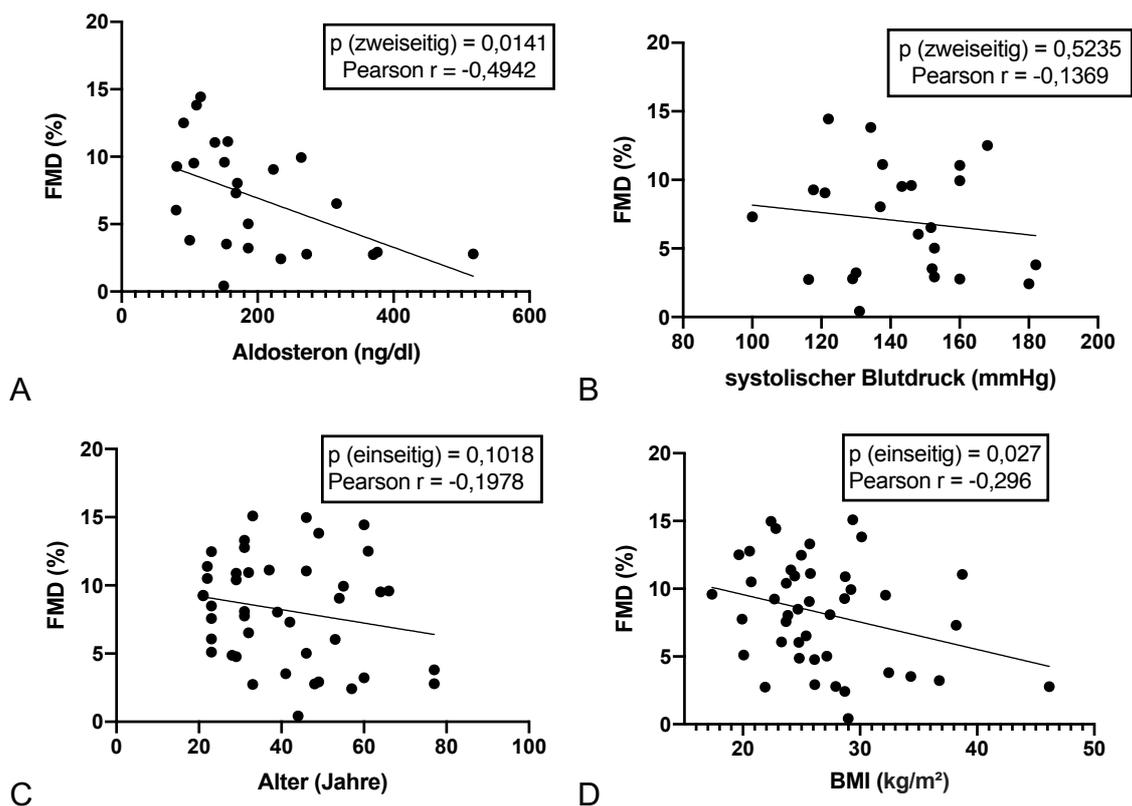


Abb. 12: Korrelationsanalysen der FMD mit Aldosteron, systolischem Blutdruck (sBD), Alter und BMI. A: Korrelation FMD (%) und Plasmaaldosteronkonzentration (ng/dl) bei PA. B: Korrelation FMD (%) und sBD (mmHg) bei PA. C) Korrelation FMD (%) und Alter (Jahre) aller Studienteilnehmenden, D) Korrelation FMD (%) und BMI (kg/m²) aller Studienteilnehmenden. Die FMD wurde nach fünfminütiger Stauung mittels Sonographie an der A. brachialis gemessen. Angegeben ist die maximale FMD (%) vor Start der Infusion. Signifikanzniveau: $p < 0,05$.

Kontrollvariablen		Aldosteron FV (ng/dl)	MAX FMD (%)
Alter	Aldosteron FV (ng/dl)	1,000	-,494
	Korrelation	.	,017
	Signifikanz (zweiseitig)	0	21
MAX FMD (%)	Korrelation	-,494	1,000
	Signifikanz (zweiseitig)	,017	.
	Freiheitsgrade	21	0

Tabelle 8: Altersbereinigte Korrelationsanalyse zwischen Plasmaaldosteron (ng/dl) und maximaler FMD (%) bei PA. Signifikanzniveau $p < 0,05$.

3.3 Auswirkungen von Aldosteron auf Blutdruck, PWV und Körperwasserhaushalt

Mittels Mobil-O-Graph® (IEM GmbH, 52078 Aachen, Deutschland) wurde der Blutdruck und die PWV der Individuen durchgehend alle 15 Minuten gemessen. Zum Vergleich des Ausgangsblutdrucks beider Gruppen wurden jeweils von den

ersten drei gemessenen sBD-Werten vor Beginn der Infusion der Mittelwert bestimmt. Die PA-Gruppe hat bei Ausgangslage einen signifikant höheren sBD als die KG (PA: 143 mmHg vs. KG:118 mmHg, $p = 0,0001$), siehe Abb. 13.

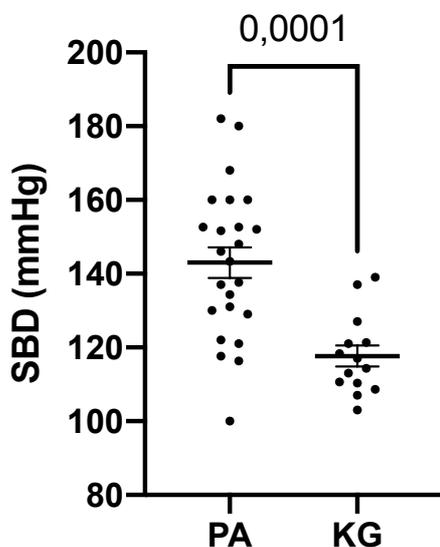


Abb. 13: **Auswirkung von Aldosteron auf den Blutdruck.** sBD (mmHg) von PA vs. KG gemessen mittels Mobil-O-Graph® (IEM GmbH, 52078 Aachen, Deutschland) vor Kochsalzbelastung. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardfehler. Signifikanzniveau: $p < 0,05$

Die PWV als Maß für Gefäßsteifigkeit hat einen Vorhersagewert für kardiovaskuläre Ereignisse. Da diese bei PA vermehrt auftreten und Aldosteron dafür bekannt ist, die Gefäßfunktion zu mindern haben wir die PWV von PA-Individuen mit unserer gesunden KG verglichen. Hinsichtlich der mittels Mobil-O-Graph® (IEM GmbH, 52078 Aachen, Deutschland) gemessenen PWV unterscheiden sich die beiden Gruppen signifikant (PA: 8,227 m/s vs. KG: 5,199 m/s, $p = 0,0001$). Hierfür wurden ebenso wie beim sBD die ersten drei gemessenen PWV-Werte vor der Infusion gemittelt.

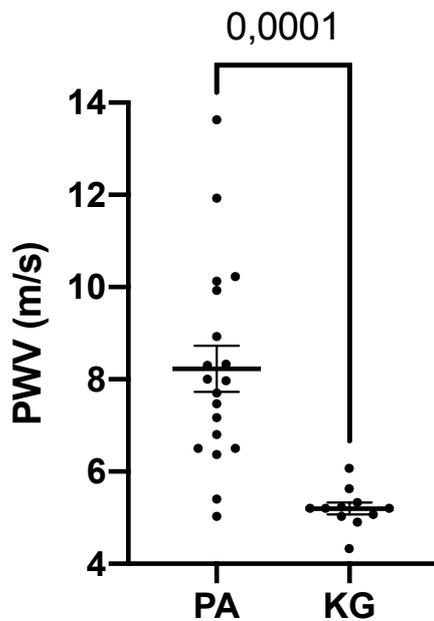


Abb. 14: **Auswirkung von Aldosteron auf die Gefäßsteifigkeit.** PWV (m/s) von PA vs. KG, gemessen mittels Mobil-O-Graph® (IEM GmbH, 52078 Aachen, Deutschland) vor Kochsalzbelastungstest. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardfehler. Signifikanzniveau: $p < 0,05$

Einige Studien zeigten, dass Individuen mit PA vermehrtes ECW haben, [87-89]. Mittels BCM erfassten wir daher die Verteilung der Volumina unserer Individuen. Die BCM-Messung zeigte keinen signifikanten Unterschied im TBW (L) zwischen PA und KG (PA: 38,37 L vs. KG: 42,76 L, $p = 0,1537$). Dies ist in Abb. 15A dargestellt. Um Unterschiede im ECW in Relation zum Gesamtkörperwasser abzubilden wurde der ECW/TBW Quotient verwendet [90]. ECW/TBW ist bei PA signifikant höher als bei KG (PA: 0,8763 L vs. KG: 0,7293 L, $p = <0,001$), siehe Abb. 15B. PA-Individuen haben somit im Verhältnis zu ihrem Gesamtkörperwasser ca. 20 % mehr Extrazellulärwasser als Gesunde.

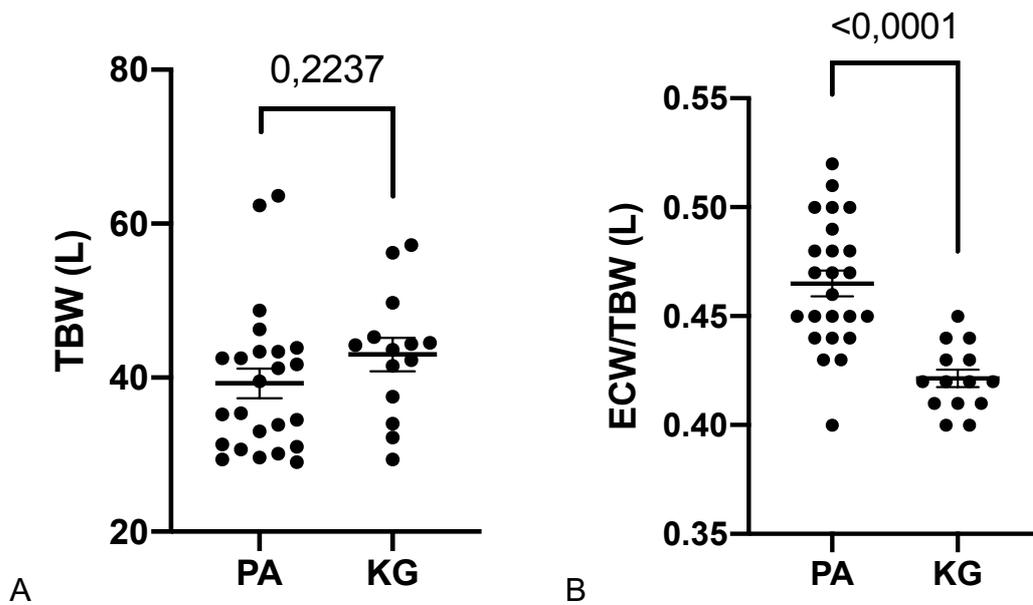
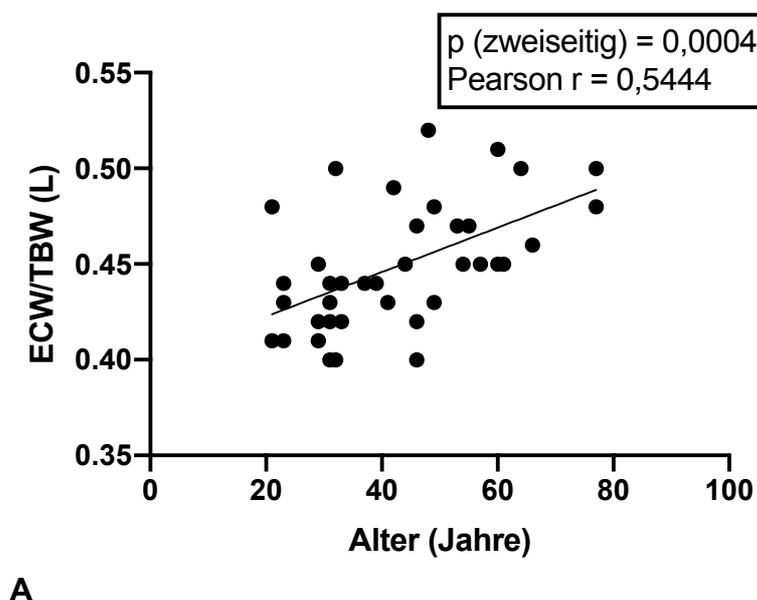


Abb. 15: Auswirkungen von Aldosteron auf die Körpervolumina. A: Gesamtkörperwasser (TBW) in Liter (L) bei PA und KG. B: ECW im Verhältnis zu TBW (ECW/TBW) in Liter (L) bei PA und KG. Gemessen vor Kochsalzbelastung mittels Body Composition Monitor (Fresenius Medical Care). Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardfehler. Signifikanzniveau: $p < 0,05$

Das ECW in Relation zum TBW (ECW/TBW) ist ebenfalls abhängig vom Alter und Geschlecht, siehe Abb. 16. Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem ECW/TBW und dem Alter (Pearson $r = 0,5444$, $p = 0,0004$). Frauen haben ein geringeres TBW als Männer (Frauen: 32,70 L vs. Männer: 45,81 L, $p = <0,0001$), das ECW/TBW unterscheidet sich nicht signifikant zwischen Frauen und Männern (Frauen: 0,4613 L vs. Männer: 0,4409 L, $p = 0,0582$).



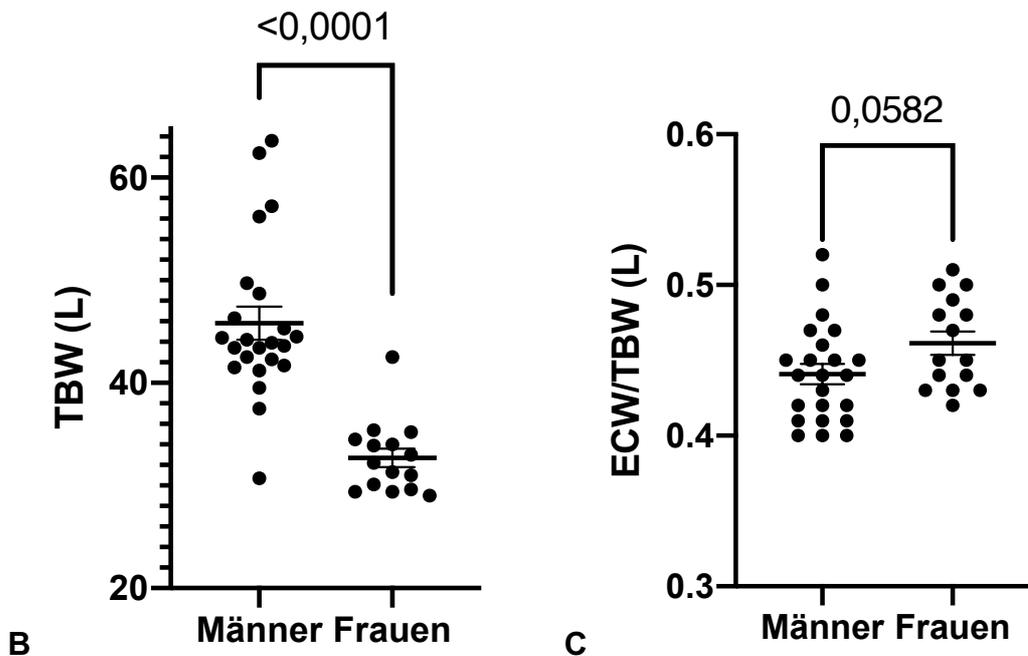


Abb. 16: Einflussfaktoren auf die Körpervolumina. A: Korrelation zwischen ECW/TBW (L) und dem Alter (Jahre) beider Studienpopulationen (PA und KG). B: TBW (L) von Männern vs. Frauen. C) ECW/TBW (L) von Männern vs. Frauen. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardfehler. Signifikanzniveau: $p < 0,05$.

NT-pro BNP hat sich in der Diagnostik für Herzversagen als Volumenmarker etabliert und wird auch bei dialysepflichtigen Individuen als Volumenmarker verwendet [91]. Für unsere Studie war es ebenfalls interessant, wie sich das NT-proBNP zwischen den Individuen unterscheidet und, ob es durch die intravenöse Infusion von zwei Litern NaCl 0,9 % beeinflusst wird. Abb. 17 zeigt, dass ein signifikanter Unterschied des NT-proBNP vor der NaCl-Infusion zwischen PA und KG besteht (PA: 87,86 pg/ml vs. KG: 26,16 pg/ml, $p = 0,0022$). NT-proBNP korreliert auch positiv mit dem relativen Anteil des extrazellulären Wassers (ECW/TBW) von PA und KG (Pearson $r = 0,35$, $p = 0,038$). Auch zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen NT-proBNP und dem sBD (Pearson $r = 0,433$, $p = 0,009$) von PA und KG. Zwischen NT-proBNP und der FMD von PA und KG zeigt sich keine signifikante Korrelation (Pearson $r = -0,035$, $p = 0,8$).

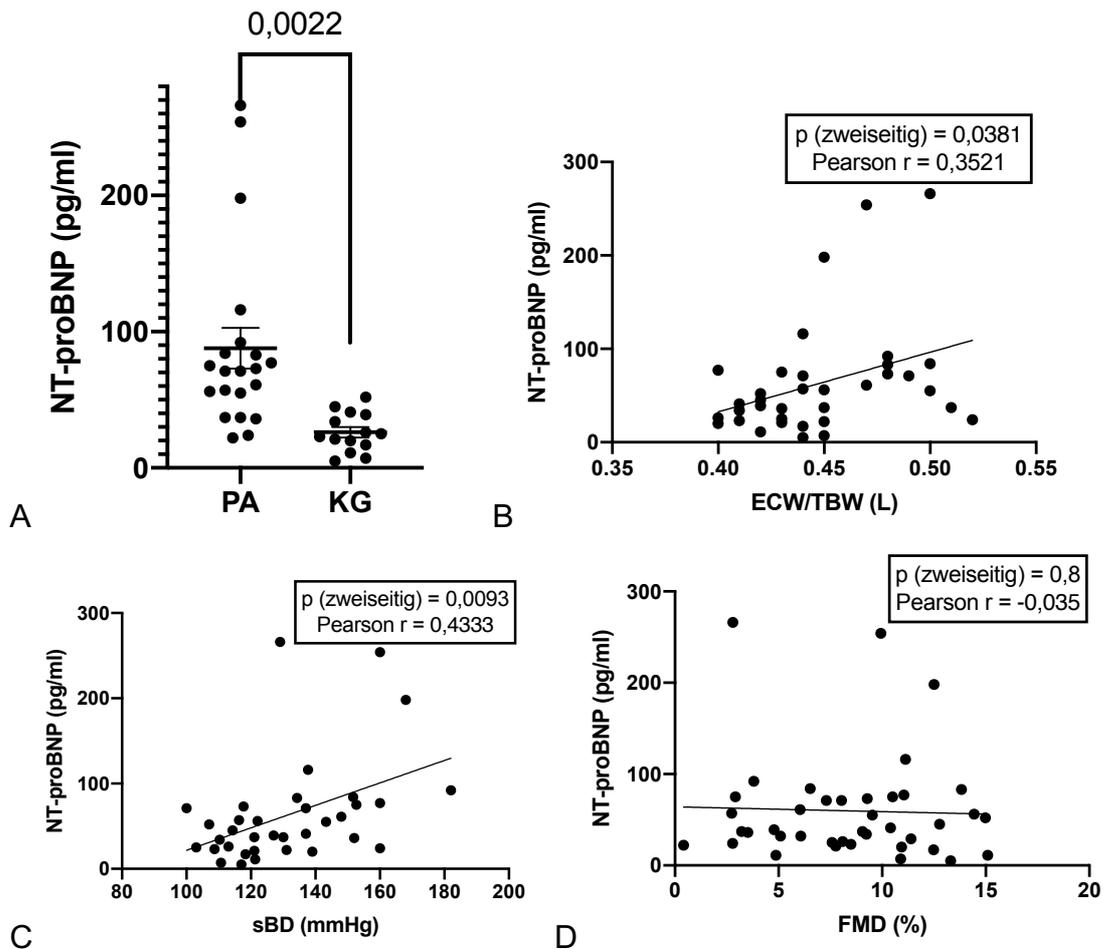


Abb. 17: **Volumenbelastung und deren Einflussfaktoren.** A: NT-proBNP (pg/ml) PA vs. KG vor der NaCl-Infusion. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardfehler. Signifikanzniveau: $p < 0,05$. B: Korrelation NT-proBNP (pg/ml) und ECW/TBW (L). C: Korrelation NT-proBNP (pg/ml) und sBD (mmHg). D: Korrelation NT-proBNP (pg/ml) und FMD (%). Die Korrelationen zeigen die Messwerte der Gruppen PA und KG vor der NaCl-Infusion. Angegeben ist der Pearson r Korrelationskoeffizient, Signifikanzniveau: $p < 0,05$.

Interessanterweise zeigte Adolf et al., dass PA-Individuen im Vergleich zu Individuen mit EH und Normotensiven zu einer signifikant vermehrten Aufnahme von Kochsalz über die Nahrung neigen [92, 93]. In unserer Studienpopulation unterscheidet sich die Natriumkonzentration im Blut vor Beginn der Kochsalzinfusion nicht signifikant voneinander (PA: 139,5 mmol/l vs. KG: 140,1 mmol/l, $p = 0,4121$), siehe Abb. 18.

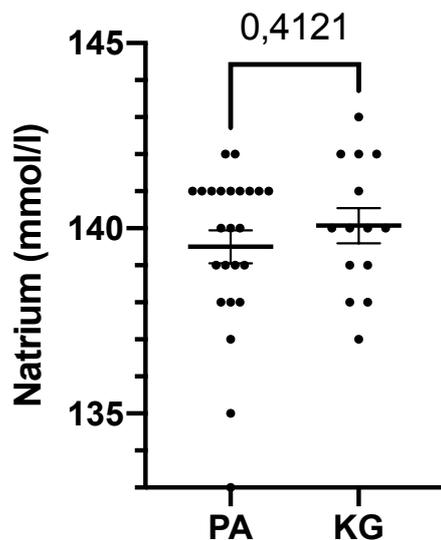


Abb. 18: **Einfluss von Aldosteron auf den Natriumgehalt im Blut.** Natriumkonzentration (mmol/l) von PA und KG gemessen aus Serum vor Start des Kochsalzbelastungstests. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardfehler. Signifikanzniveau: $p < 0,05$

3.4: Auswirkungen der intravenösen Kochsalzbelastung auf die Gefäßfunktion

Hauptziel der Studie ist es den Einfluss von Aldosteron und einer intravenösen Kochsalzbelastung auf die Gefäßfunktion zu untersuchen. Abb. 19 zeigt, dass die intravenöse Kochsalzbelastung in beiden Studiengruppen zu einer signifikanten Abnahme der FMD führt (PA: Differenz der Mittelwerte \pm Standardfehler: $-2,062 \pm 0,8 \%$, $p = 0,0298$; KG: Differenz der Mittelwerte \pm Standardfehler: $-3,988 \pm 1,03 \%$, $p = 0,0019$).

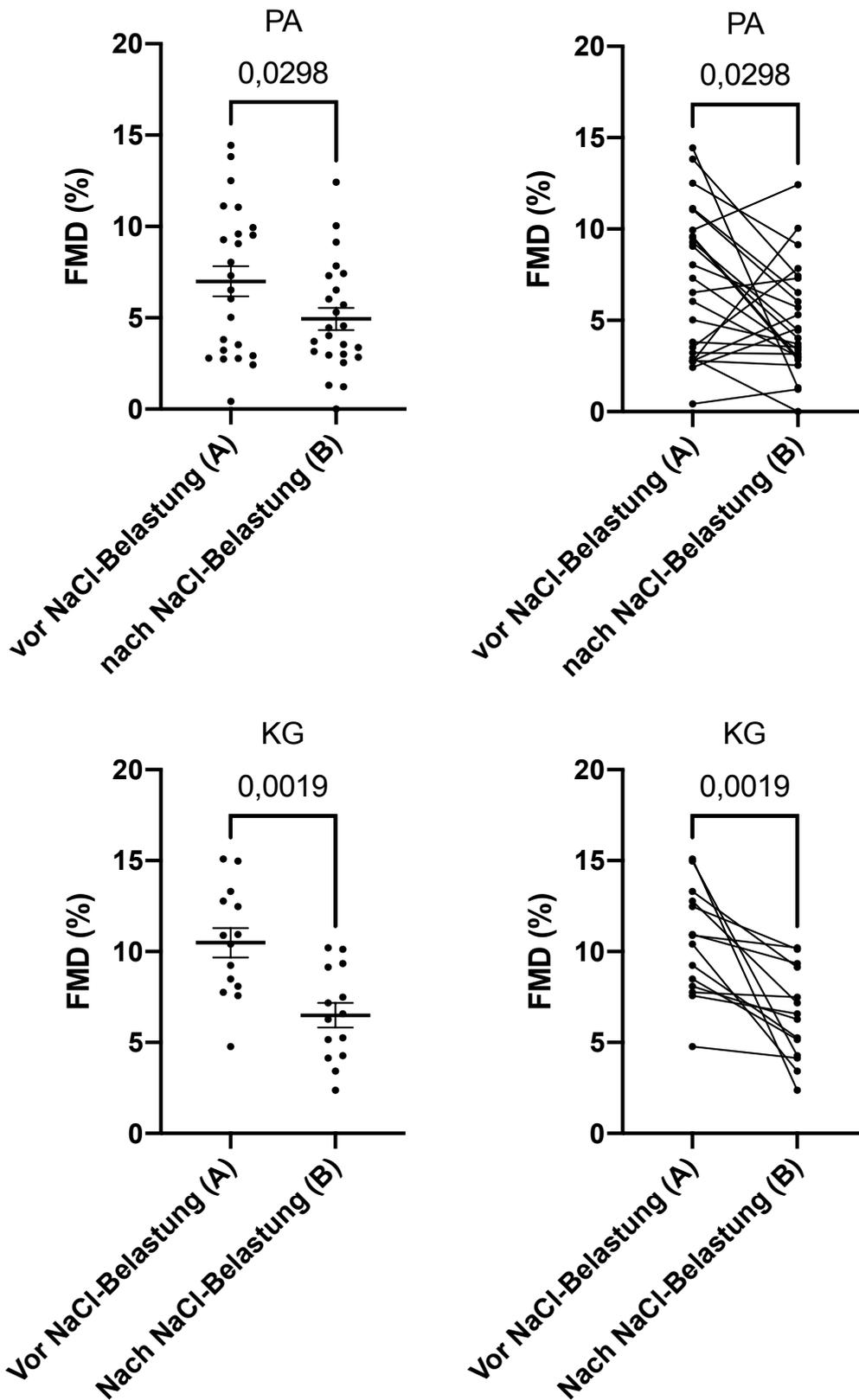


Abb. 19: Auswirkungen einer intravenösen Kochsalzbelastung auf die FMD. FMD (%) vor und nach Kochsalzbelastungstest bei PA und KG. Angegeben sind Mittelwert, Standardfehler und p-Wert des gepaarten, zweiseitigen t-Tests. Signifikanzniveau: $p < 0,05$

Vergleicht man die absoluten FMD-Änderungen der beiden Gruppen zeigt sich, dass die KG im Mittelwert eine stärkere Abnahme der FMD aufweist (-3,99 Prozentpunkte) als die PA (-2,06 Prozentpunkte). Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,1784$), siehe Abb. 20.

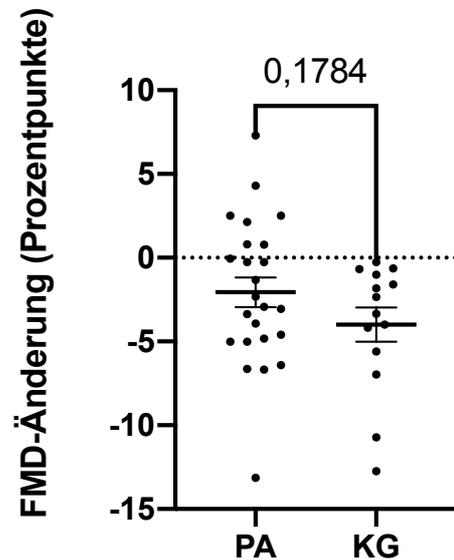


Abb. 20: Vergleich der Beeinträchtigung der FMD bei PA vs. KG durch die intravenöse Kochsalzbelastung. Absolute Änderung der FMD (Prozentpunkte) durch Kochsalzbelastungstest bei PA vs. KG. Angegeben sind Mittelwert und Standardfehler und p-Wert des gepaarten, zweiseitigen t-Tests. Signifikanzniveau: $p < 0,05$.

Bei sieben Individuen der KG konnte die FMD auch am Folgetag gemessen werden. Hier ist in der Summe zu sehen, dass die FMD sich zum Folgetag hin wieder verbessert, siehe Abb. 21. Der paarweise Mehrfachvergleich zeigt jedoch keine Signifikanz für den Anstieg zum Folgetag (Differenz der Mittelwerte C-B: 2,234, $p = 0,535$; Differenz der Mittelwerte C-A: -2,357, $p = 0,336$). Die in Abb. 21 am Folgetag zu sehenden einzelnen Ausreißer nach unten, wie z.B. eine FMD von fast 0, sind bei einem Gesunden sehr unwahrscheinlich und deuten auf Messfehler hin.

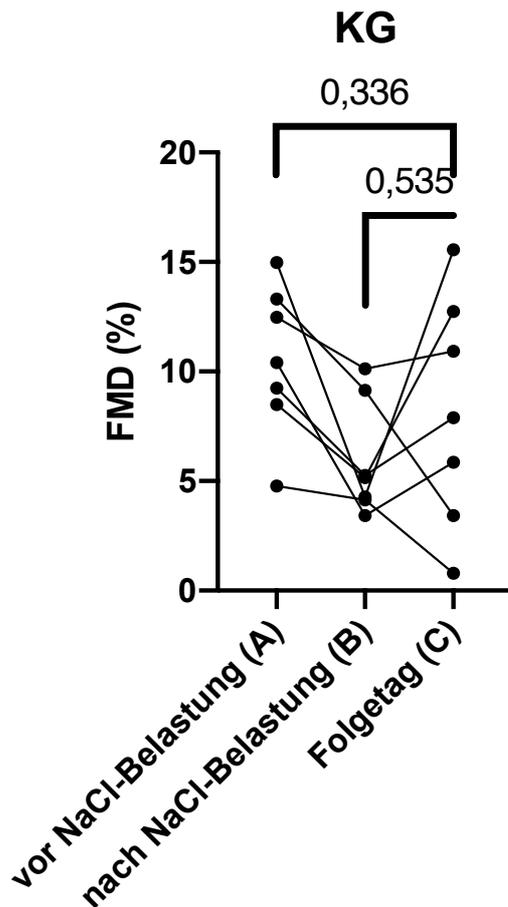


Abb. 21: Entwicklung der FMD nach intravenöser Kochsalzbelastung am Folgetag bei Gesunden. FMD der KG vor NaCl-Belastung (A), nach NaCl-Belastung (B) und am Folgetag (C) des Kochsalzbelastungstests. Angegeben sind die Einzelwerte und die p-Werte des paarweise Mehrfachvergleichs zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten. Signifikanzniveau: $p < 0,05$

Die intravenöse Kochsalzbelastung führt zu einer Erhöhung der Natriumkonzentration im Blutserum in beiden Gruppen, siehe Abb. 22. Der Anstieg ist jedoch nur bei den PA-Individuen signifikant (PA: Differenz der Mittelwerte \pm Standardfehler: $1,792 \pm 0,36$ mmol/l; $p = <0,0001$ und KG: Differenz der Mittelwerte \pm Standardfehler: $0,5 \pm 0,5$ mmol/l; $p = 0,3356$).

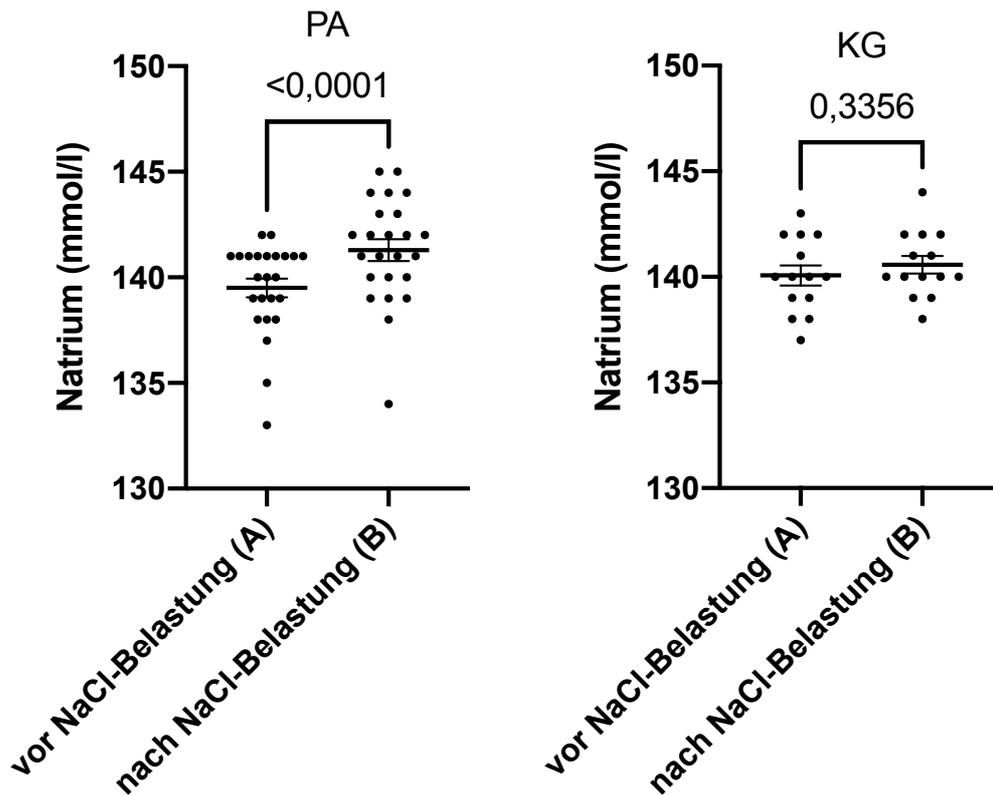
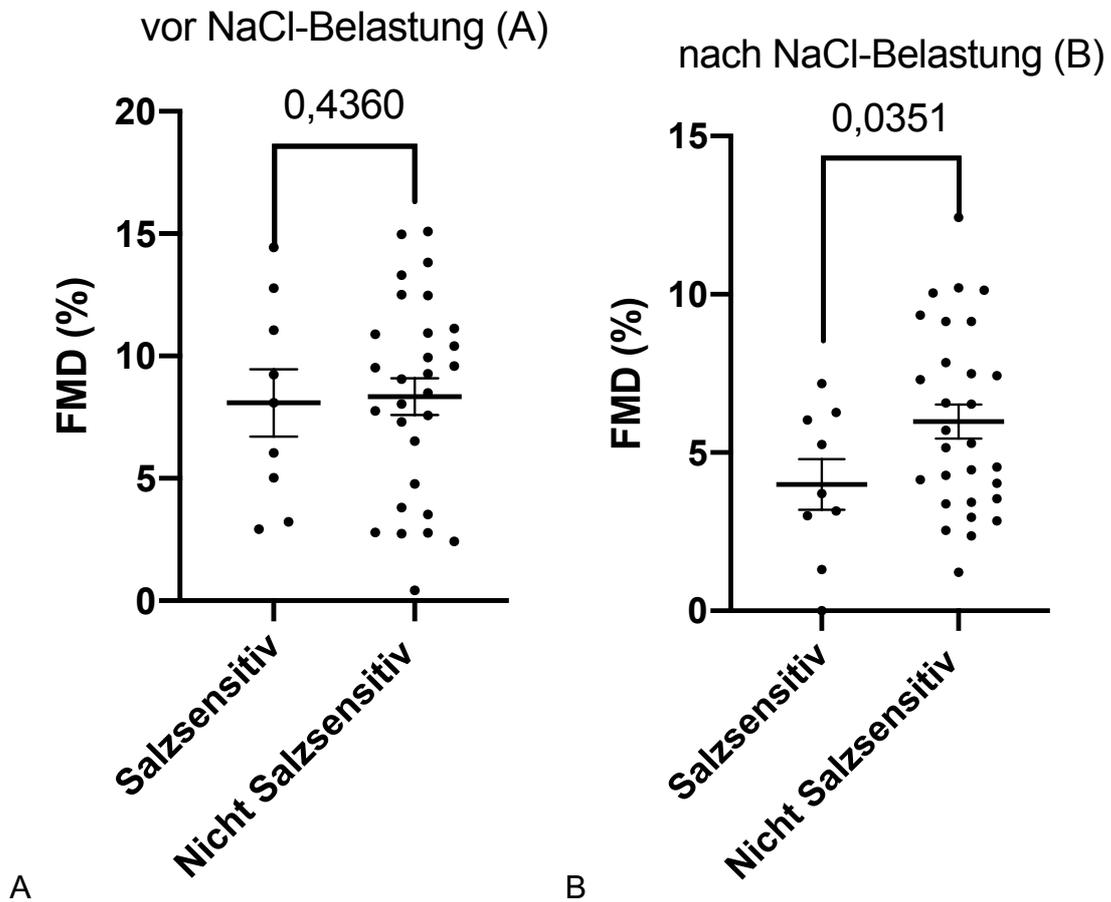


Abb. 22: **Auswirkung einer intravenösen Kochsalzbelastung auf die Natriumkonzentration im Blutserum.** Natriumkonzentration im Blutserum (mmol/l) von PA und KG vor und nach der intravenösen Kochsalzbelastung. Angegeben sind Mittelwert, Standardfehler und p-Wert des gepaarten, zweiseitigen t-Tests. Signifikanzniveau: $p < 0,05$.

Da bereits in einigen Studien die Einteilung in Salzsensitiv und nicht Salzsensitiv vorgenommen wurde [64, 65, 86] untersuchten wir in unserer Studie ebenfalls das Blutdruckverhalten im Rahmen der intravenösen Kochsalzbelastung. Bei der Einteilung in Salzsensitiv und nicht Salzsensitiv orientierten wir uns an dem Artikel von Labno-Kirszniok et al. aus dem Jahr 2021. Ein Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks um ≥ 10 mmHg wurde als Salzsensitiv definiert [86]. Bei insgesamt 9 der 38 Individuen (24%), welche intravenös NaCl erhalten hatten, wurde ein Blutdruckanstieg von ≥ 10 mmHg verzeichnet. Davon gehörten 3 der KG-Gruppe (21 %) und 6 der PA-Gruppe (25 %) an. Der Maximale prozentuale sBD-Anstieg betrug 13 % in der KG- und 20 % in der PA-Gruppe.

Abb. 23 zeigt das Verhalten der FMD bei Salzsensitiven vs. nicht Salzsensitiven vor und nach NaCl-Belastung. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede der FMD vor NaCl-Belastung zwischen der Salzsensitiven und der nicht Salzsensitiven Gruppe (Salzsensitiv: 8,09 %, Nicht-Salzsensitiv: 8,34 %, $p = 0,436$). Nach der

NaCl-Belastung ist die FMD der Salzsensitiven Gruppe signifikant geringer als bei Nicht-Salzsensitiven (Salzsensitiv: 3,99 %, Nicht-Salzsensitiv: 5,98 %, $p = 0,0351$). Die FMD verschlechtert sich in beiden Gruppen durch die NaCl-Belastung signifikant (Salzsensitiv: Differenz der Mittelwerte \pm Standardfehler: $-4,1 \pm 1,3$ %, $p = 0,006$; Nicht Salzsensitiv: Differenz der Mittelwerte \pm Standardfehler: $-2,4 \pm 0,8$ %, $p = 0,003$).



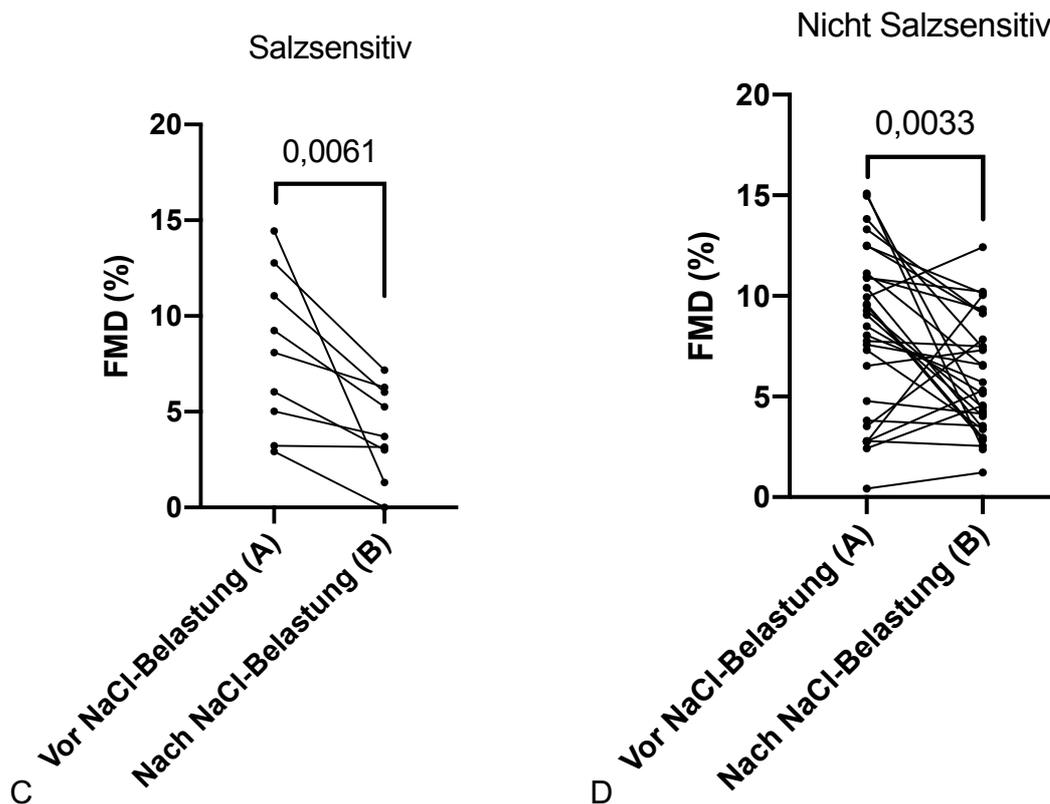


Abb. 23: **Reaktion der FMD auf die intravenöse Kochsalzbelastung bei Salzsensitiven vs. nicht Salzsensitiven.** A: FMD (%) vor NaCl-Belastung bei Individuen mit einem Blutdruckanstieg ≥ 10 mmHg durch die intravenösen NaCl-Belastung (Salzsensitiv) vs. Individuen mit einem Blutdruckanstieg < 10 mmHg (nicht Salzsensitiv). B: FMD (%) nach NaCl-Belastung bei Salzsensitiven vs. nicht Salzsensitiven. C: FMD (%) vor und nach NaCl-Belastung bei Salzsensitiven. D: FMD (%) vor und nach NaCl-Belastung bei nicht Salzsensitiven. Angegeben sind Mittelwert, Standardfehler und p-Wert des einseitigen t-Tests oder Einzelwerte und p-Wert. Signifikanzniveau: $p < 0,05$

Die Natriumkonzentration im Blut zwischen den Salzsensitiven und den nicht Salzsensitiven ist vor NaCl-Belastung nicht signifikant verschieden (Salzsensitiv: 140,2 mmol/l, nicht Salzsensitiv: 139,6 mmol/l, $p = 0,1981$). Nach NaCl-Belastung zeigte sich die Natriumkonzentration im Blut bei der Salzsensitiven Gruppe signifikant höher als bei nicht Salzsensitiven (Salzsensitiv: 142,2 mmol/l, nicht Salzsensitiv: 140,7 mmol/l, $p = 0,0304$), siehe Abb. 24. Die intravenöse NaCl-Belastung führt in beiden Gruppen (Salzsensitiv und nicht Salzsensitiv) zu einem signifikanten Anstieg der Natriumkonzentration im Blut (Salzsensitiv: Differenz der Mittelwerte \pm Standardfehler: $2,0 \pm 0,5$ mmol/l, $p = 0,001$ und Nicht Salzsensitiv: Differenz der Mittelwerte \pm Standardfehler: $1,1 \pm 0,4$ mmol/l, $p = 0,003$).

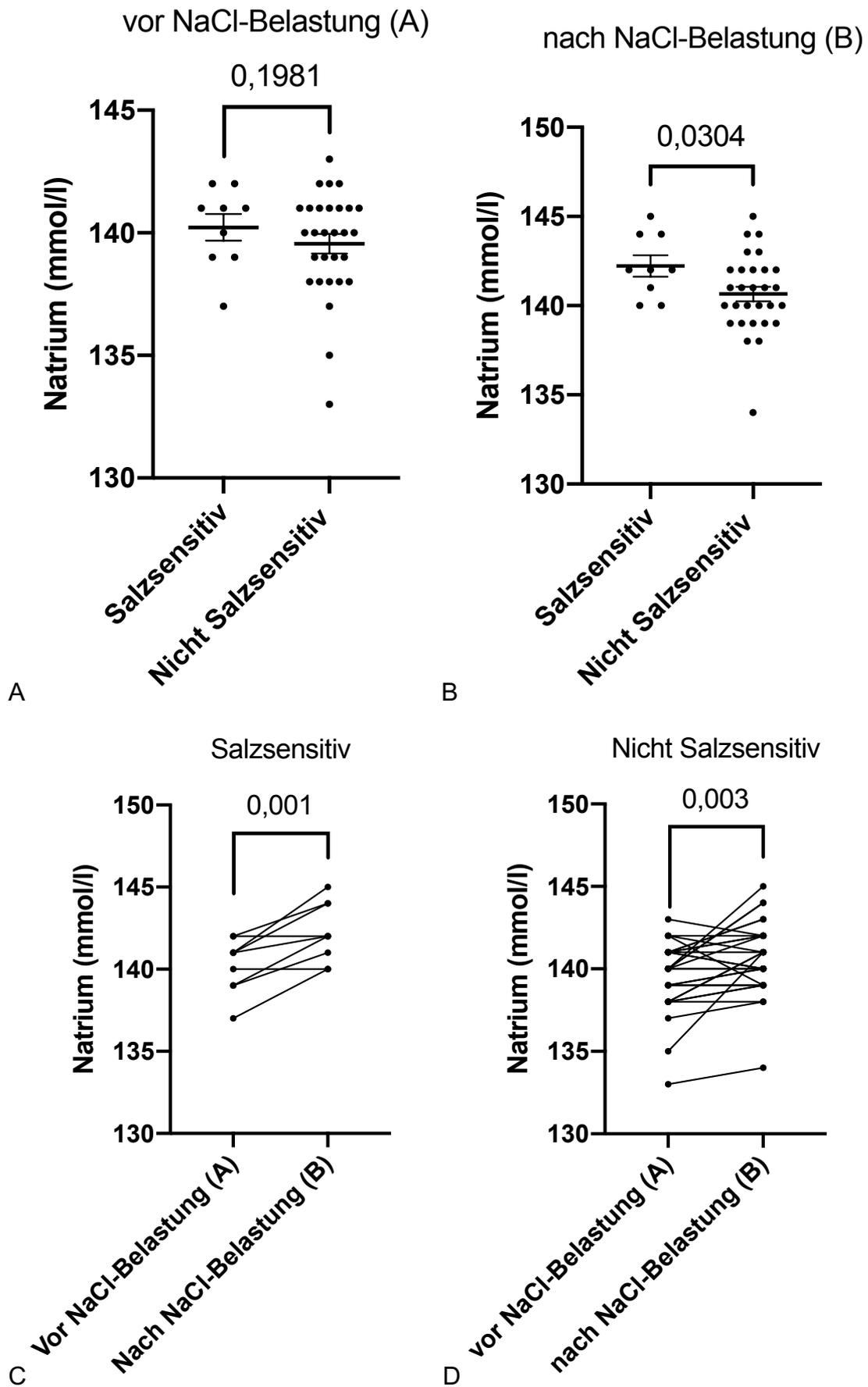


Abb. 24: Natrium im Blut bei Salzsensitiven und nicht Salzsensitiven und die Entwicklung durch die intravenöse Kochsalzbelastung. A: Natrium (mmol/l) vor NaCl-Belastung bei Individuen mit einem Blutdruckanstieg ≥ 10 mmHg durch die intravenösen NaCl-Belastung (Salzsensitiv) vs. Individuen mit einem

Blutdruckanstieg < 10 mmHg (nicht Salzsensitiv). B: Natrium (mmol/l) nach NaCl-Belastung bei Salzsensitiven vs. nicht Salzsensitiven. C: Natrium (mmol/l) vor und nach NaCl-Belastung bei Salzsensitiven und D: nicht Salzsensitiven. Angegeben sind Mittelwert, Standardfehler und p-Wert oder nur Einzelwerte und p-Wert des einseitigen t-Tests. Signifikanzniveau: $p < 0,05$

3.5 Auswirkungen der intravenösen Kochsalzbelastung auf Blutdruck, PWV und Körperwasserhaushalt

Durch den Mobil-O-Graph® wurde alle 15 Minuten der BD und die PWV erfasst. Zur Auswertung der Entwicklung des sBD und der PWV im Rahmen der Infusion wurde aus jeweils drei Messwerten vor und nach der Infusion der Mittelwert gebildet. Abb. 25 zeigt den sBD und die PWV vor und nach der NaCl-Infusion bei PA und KG. Auf signifikante Unterschiede wurde mittels gepaartem, einseitigem t-Test gesucht. Bei PA ändern sich Blutdruck (Differenz der Mittelwerte \pm Standardfehler: $0,42 \pm 2,4$ mmHg, $p = 0,4306$) und PWV (Differenz der Mittelwerte \pm Standardfehler: $-0,11 \pm 0,096$ m/s, $p = 0,1261$) durch die intravenöse Kochsalzbelastung nicht signifikant. In der KG hingegen sehen wir einen signifikanten Blutdruckanstieg (Differenz der Mittelwerte \pm Standardfehler: $3,833 \pm 1,7$ mmHg, $p = 0,0218$) und einen signifikanten Anstieg der PWV (Differenz der Mittelwerte \pm Standardfehler: $0,2 \pm 0,094$ m/s, $p = 0,029$).

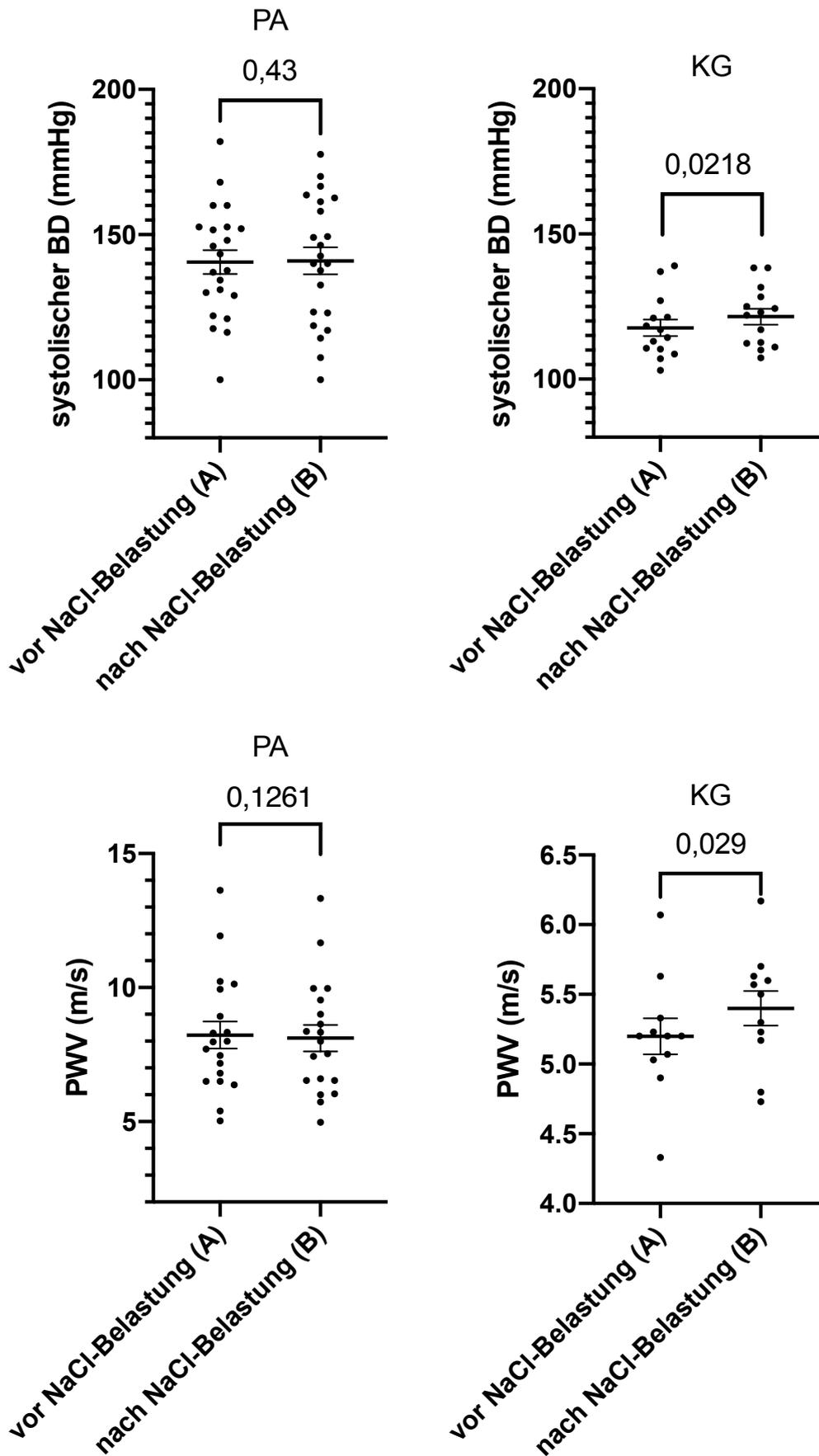


Abb. 25: Einfluss einer intravenösen Kochsalzbelastung auf den Blutdruck und die PWV bei PA und KG. Änderungen in Blutdruck (mmHg) und PWV (m/s) durch den Kochsalzbelastungstest bei Individuen

mit PA und der gesunden KG. Angegeben sind Mittelwert, Standardfehler und p-Wert des gepaarten, einseitigen t-Tests. Signifikanzniveau: $p < 0,05$.

Das ECW im Verhältnis zum TBW steigt durch die intravenöse Kochsalzbelastung bei PA (Differenz der Mittelwerte \pm Standardfehler: $0,016 \pm 0,004$ L, $p = 0,0003$) und der KG (Differenz der Mittelwerte \pm Standardfehler: $0,019 \pm 0,002$ L, $p < 0,0001$) signifikant an, siehe Abb. 26. Im Gesamtkörperwasser (TBW) ist nur in der KG ein signifikanter Anstieg zu verzeichnen (Differenz der Mittelwerte \pm Standardfehler: $0,6857 \pm 0,2$ L, $p = 0,0051$). Bei PA zeigt sich kein signifikanter Anstieg des TBW durch die intravenöse Kochsalzbelastung (Differenz der Mittelwerte \pm Standardfehler: $0,3304 \pm 0,21$ L, $p = 0,1328$).

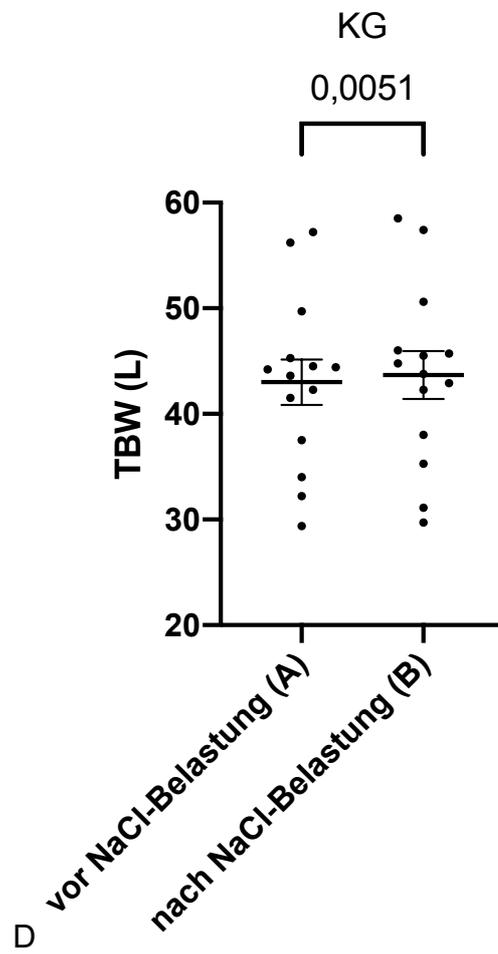
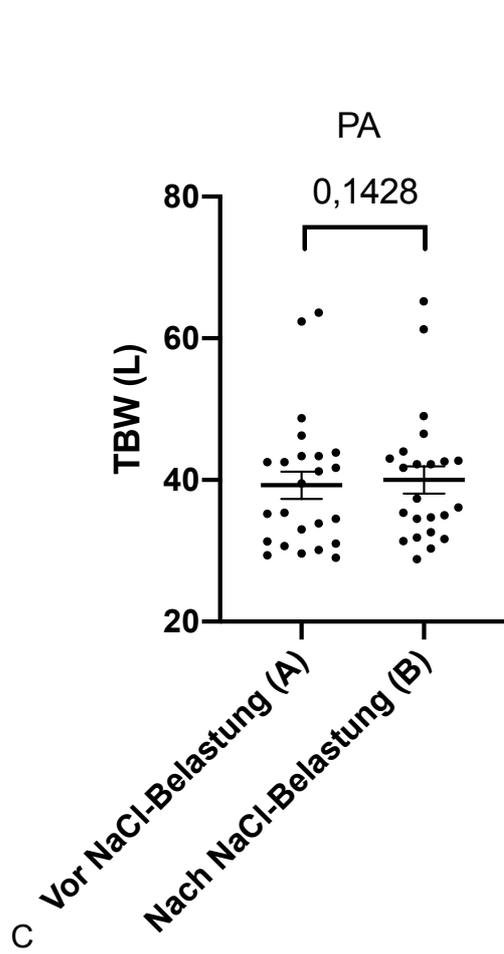
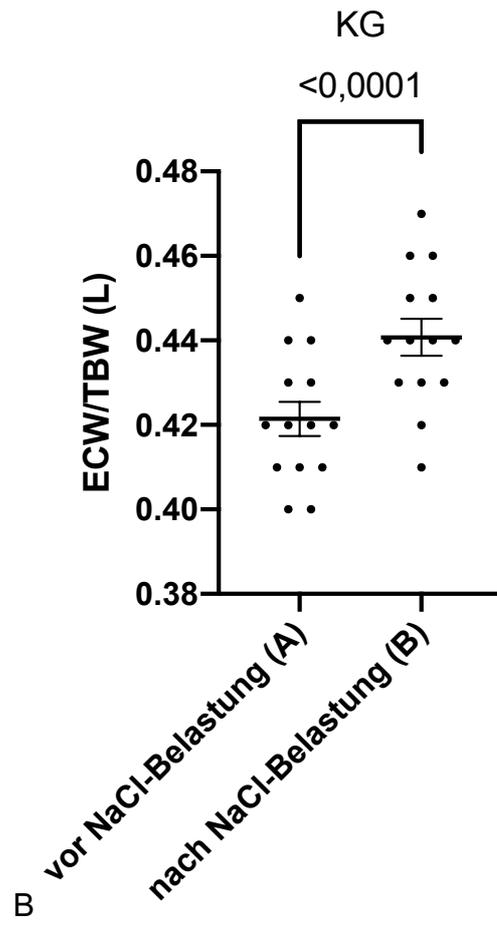
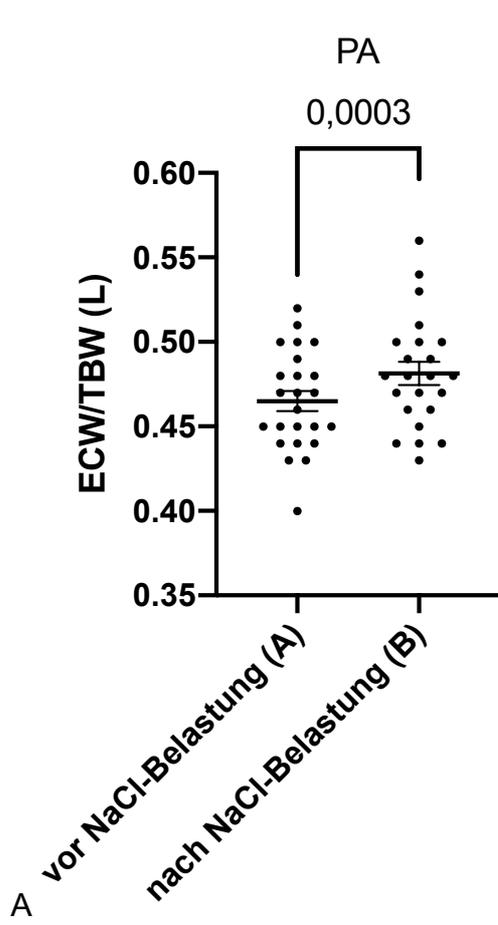


Abb. 26: **Einfluss einer intravenösen Kochsalzbelastung auf die Körpervolumina bei PA und KG.** A: Extrazellulärwasser im Verhältnis zum Gesamtkörperwasser (ECW/TBW) in Liter (L) bei PA. B: ECW/TBW (L) der KG. C: TBW (L) bei PA. D: TBW (L) der KG. Angegeben sind Mittelwert, Standardfehler und p-Wert des gepaarten, zweiseitigen t-Tests. Signifikanzniveau: $p < 0,05$

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem ECW/TBW bei Salzsensitiven und nicht Salzsensitiven (aus PA und KG) vor und nach der NaCl-Belastung, siehe Abb. 27 (vor NaCl-Belastung: Salzsensitiv: 0,4421 L, Nicht Salzsensitiv: 0,4558 L, $p = 0,354$; nach NaCl-Belastung: Salzsensitiv: 0,4721 L, Nicht Salzsensitiv: 0,4594 L, $p = 0,212$). Das ECW/TBW steigt in beiden Gruppen durch die intravenöse NaCl-Infusion signifikant an (Salzsensitiv: Differenz der Mittelwerte \pm Standardfehler: $0,01 \pm 0,0007$ L, $p = 0,0462$; Nicht Salzsensitive: Differenz der Mittelwerte \pm Standardfehler: $0,018 \pm 0,002$ L, $p < 0,0001$).

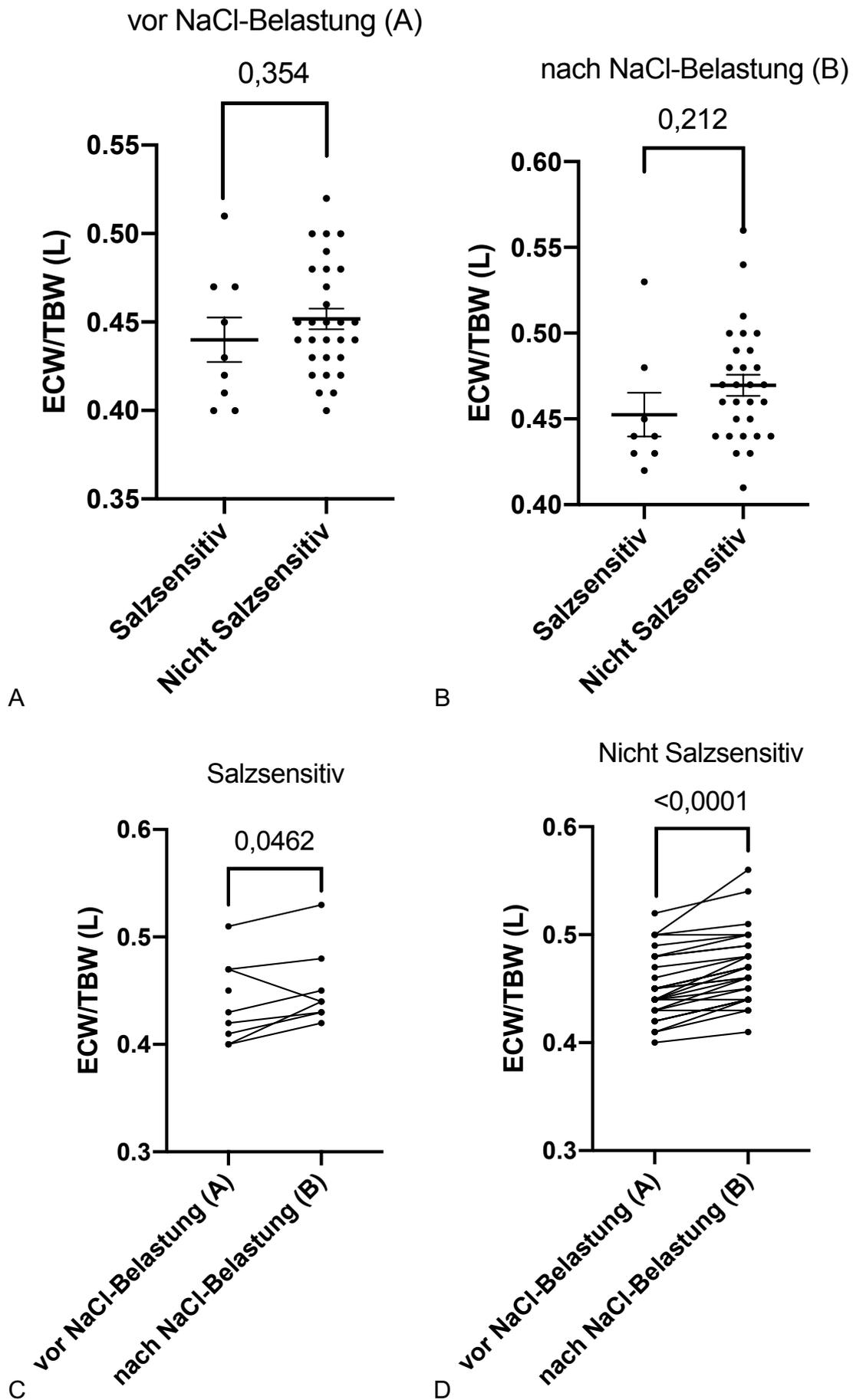


Abb. 27: Körperwasserverteilung bei Salzsensitiven vs. nicht Salzsensitiven und den Einfluss einer intravenösen Kochsalzbelastung. Extrazellulärwasser im Verhältnis zum Gesamtkörperwasser

(ECW/TBW) in Liter (L) bei Salzsensitiven vs. nicht Salzsensitiven zum Zeitpunkt A: vor und B: nach der NaCl-Belastung. ECW/TBW (L) vor vs. nach Kochsalzbelastung bei C: Salzsensitiven und D: nicht Salzsensitiven. Angegeben sind Mittelwert, Standardfehler und p-Wert des ungepaarten t-Tests (A + B) oder Einzelwerte und p-Wert des gepaarten t-Tests (C + D). Signifikanzniveau: $p < 0,05$

Der Volumenmarker NT-proBNP wurde ebenfalls vor und nach der Kochsalzinfusion bestimmt, siehe Abb. 28. Hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei PA (Differenz der Mittelwerte \pm Standardfehler: $5,7 \pm 2,843$ pg/ml, $p = 0,06$) und KG (Differenz der Mittelwerte \pm Standardfehler: $0,36 \pm 0,92$ pg/ml, $p = 0,7$).

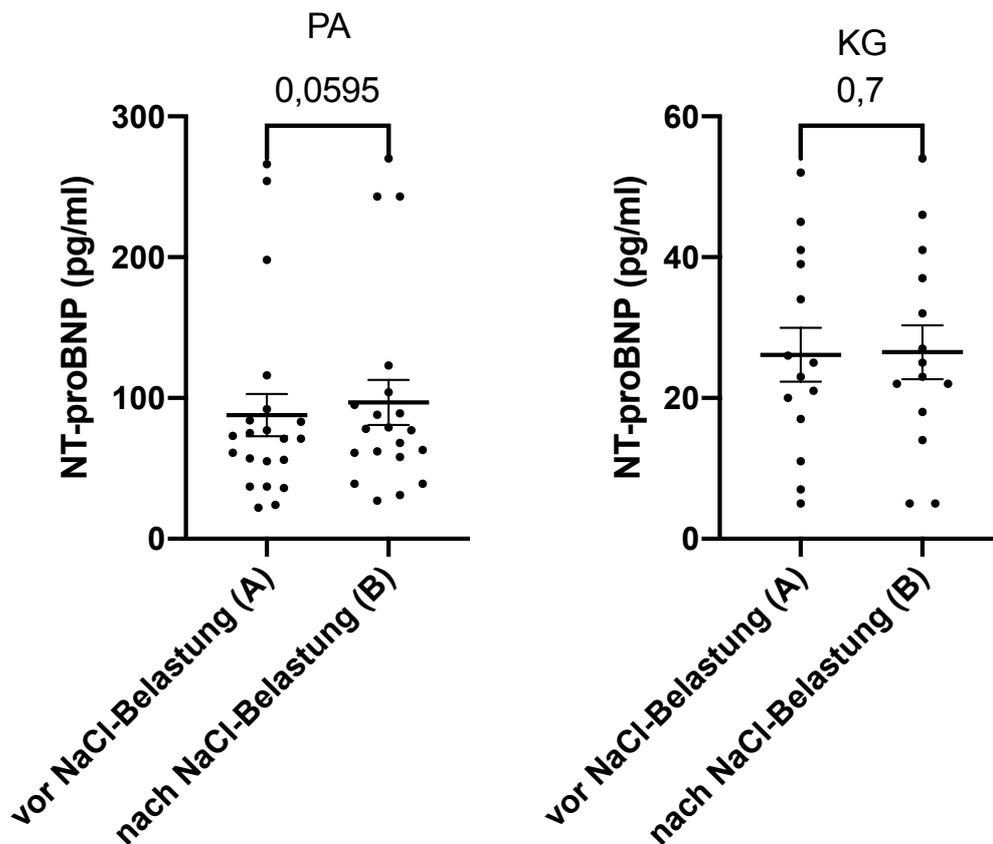


Abb. 28: **Volumenbelastung durch 2 Liter intravenöse Kochsalzinfusion.** NT-proBNP (pg/ml) bei PA und KG vor und nach der intravenösen Kochsalzbelastung. Angegeben sind Mittelwert, Standardfehler und p-Wert des gepaarten, zweiseitigen t-Tests. Signifikanzniveau: $p < 0,05$.

Bei sieben Individuen der KG konnten Beobachtungen am Folgetag gemacht werden. Abb. 29A zeigt, dass das Verhältnis von ECW zu TBW am Folgetag abnimmt. Die gepaarte one-way ANOVA gibt eine signifikante Differenz zwischen den drei Messpunkten an ($p = 0,007$). Das aus dem Blut bestimmte NT-proBNP dient als Marker für Volumenbelastung. Es zeigt sich am Folgetag verglichen zu vor und direkt nach der NaCl-Belastung erhöht. Die gepaarte one-way ANOVA zeigt,

dass sich die Differenzen der Mittelwerte der drei Messzeitpunkte mit $p = 0,033$ signifikant unterscheiden, siehe Abb. 29B.

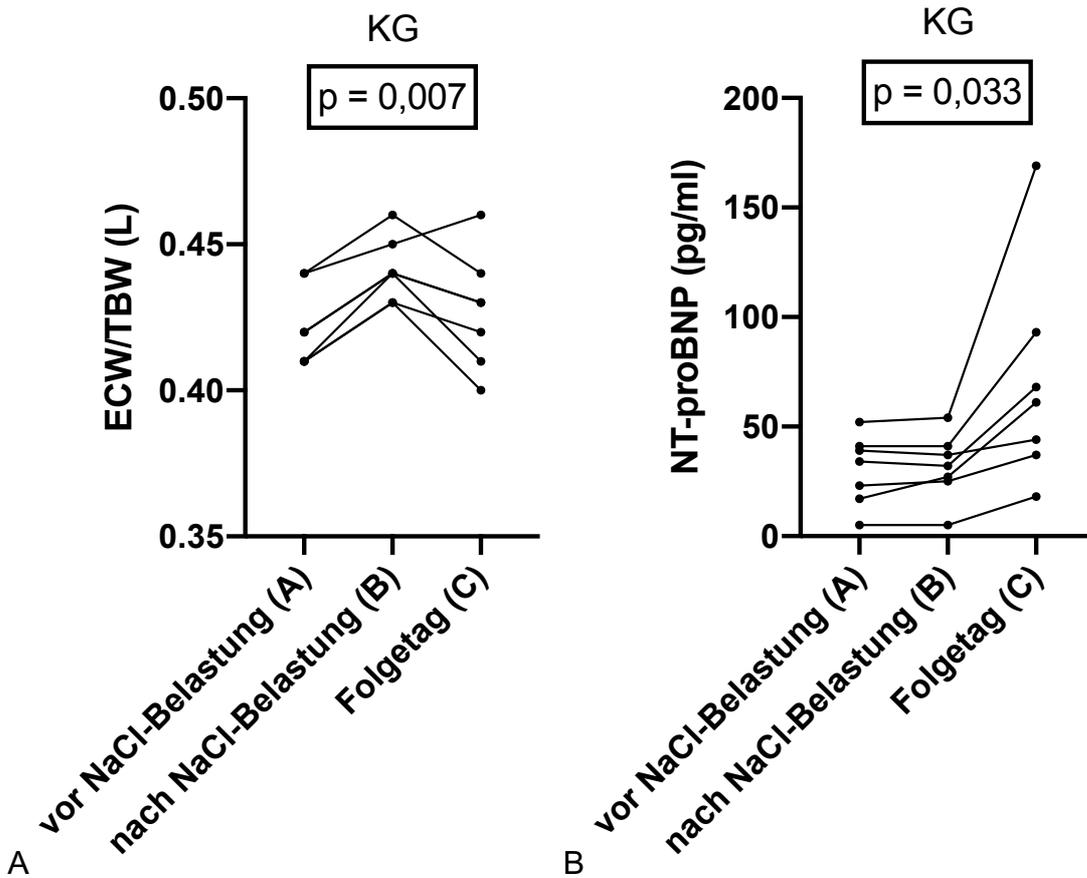


Abb. 29: Entwicklung der Volumenbelastung nach 2 Litern NaCl intravenös am Folgetag. A) Verhältnis von ECW zu TBW (L) vor, nach und am Folgetag nach intravenöser Kochsalzbelastung bei Gesunden. B) Volumenmarker NT-proBNP (pg/ml) vor, nach und am Folgetag nach intravenöser Kochsalzbelastung bei Gesunden. Angegeben sind die gepaarten Einzelwerte, sowie die p-Werte der gepaarten one-way ANOVA. Signifikanzniveau: $p < 0,05$.

3.6 Proof-of-Concept durch fünfprozentige Glucoseinfusion

Die Proof-of-Concept Gruppe, welche G5 statt NaCl 0,9% erhielt, zeigte keine signifikante Änderung der FMD durch die Infusion, siehe Abb. 30 (Differenz der Mittelwerte \pm Standardfehler: $0,9860 \pm 1,28 \%$, $p = 0,4853$).

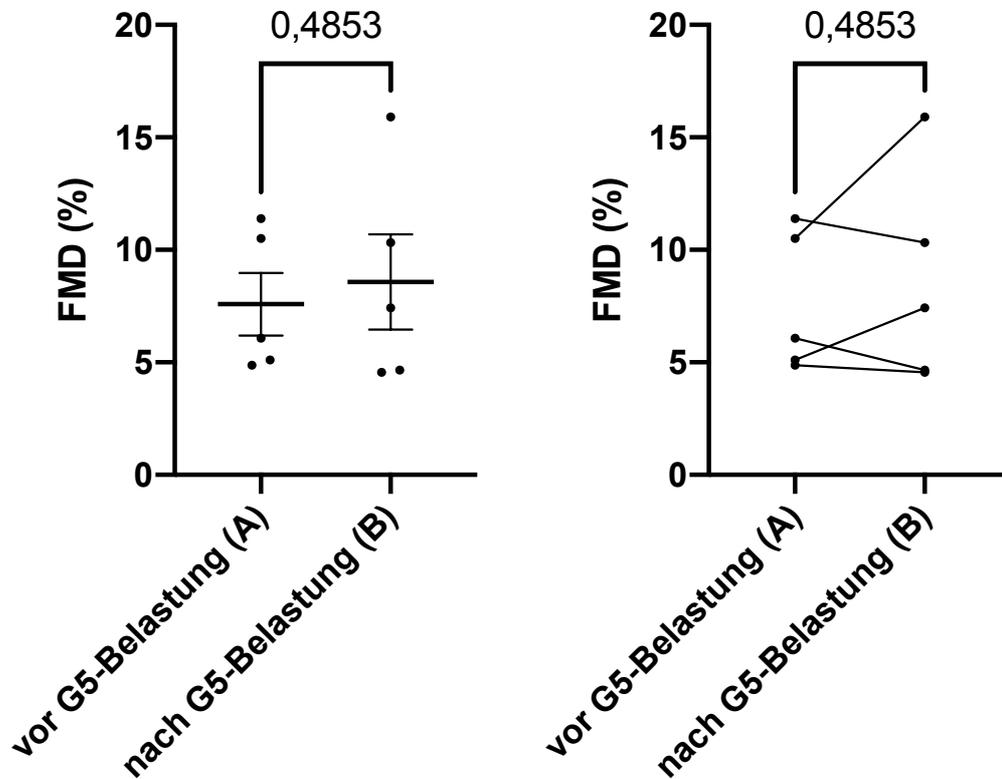


Abb. 30: Einfluss einer Volumenbelastung mittels 2 L Glukoselösung 5% auf die FMD. FMD (%) bei gesunden Individuen vor und nach Infusion fünfprozentiger Glukoselösung. Angegeben sind Mittelwert und Standardfehler und p-Wert des gepaarten, zweiseitigen t-Tests. Signifikanzniveau: $p < 0,05$

Das Verhältnis von ECW zu TBW zeigt bei dieser Gruppe keine signifikante Änderung, siehe Abb. 31 (Differenz der Mittelwerte \pm Standardfehler: $0,002 \pm 0,002$ L, $p = 0,37$).

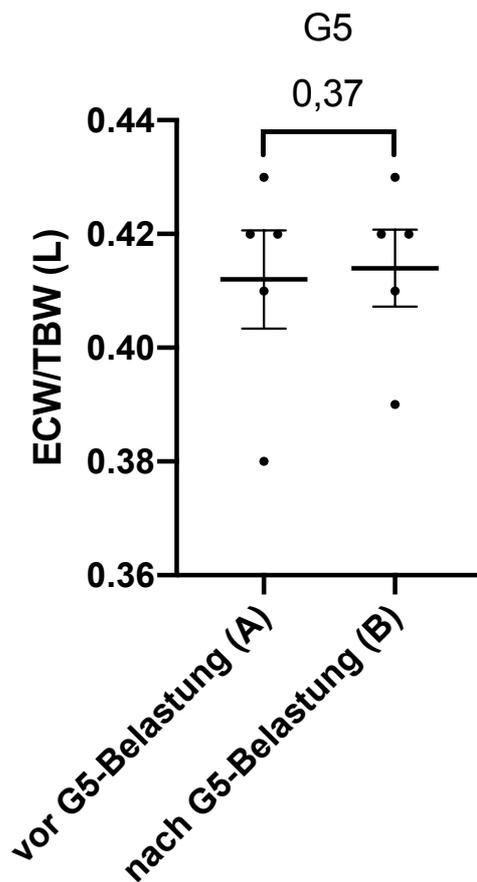


Abb. 31: Entwicklung des Körperwasserhaushalts durch intravenöse G5-Belastung. Verhältnis von ECW zu TBW in Litern (L) bei gesunden Individuen vor und nach fünfprozentiger Glucoseinfusion. Angegeben sind Mittelwert und Standardfehler und p-Wert des gepaarten, zweiseitigen t-Tests. Signifikanzniveau: $p < 0,05$

Die BCM-Messung zeigte uns die Überwässerung in Liter (L) der einzelnen Individuen vor (Zeitpunkt A) und nach (Zeitpunkt B) der Infusion an. Die fünfprozentige Glucoseinfusion unterscheidet sich von der 0,9-prozentigen NaCl-Infusion im Hinblick auf die Osmolarität (NaCl 0,9%: 308 mosmol/l; Glukose 5%: 278 mosmol/l) und vor allem auf die physiologisch wirksame Osmolalität (NaCl 0,9%: 286 mosmol/kgH₂O; Glukose 5%: 0 mosmol/lgH₂O) stark. Die Annahme ist daher, dass sich die Volumenbelastung durch eine G5-Infusion, von der einer NaCl-Infusion unterscheidet. Um die Änderung der Körpervolumina durch die verschiedenen Infusionstypen zu vergleichen, wurde die absolute Änderung der durch die BCM gemessenen Überwässerung (OH) berechnet (OH(L) Zeitpunkt B – OH(L) Zeitpunkt A). Für die Testung auf signifikante Unterschiede der Volumenverschiebung zwischen den Gruppen wurde bei nicht vorliegender Normalverteilung der Werte der PA-Gruppe die nichtparametrische Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis verwendet. Die Testung fiel mit $p =$

0,003 signifikant aus. Der paarweise Mehrfachvergleich zeigte, dass signifikante Unterschiede zwischen G5 und PA ($p = 0,0321$) und G5 und KG ($p = 0,0019$) vorliegen, nicht jedoch zwischen PA und KG ($p = 0,3771$). Dies spricht dafür, dass eine G5-Infusion eine weniger starke Volumenbelastung als eine NaCl-Infusion darstellt (siehe Abb. 32).

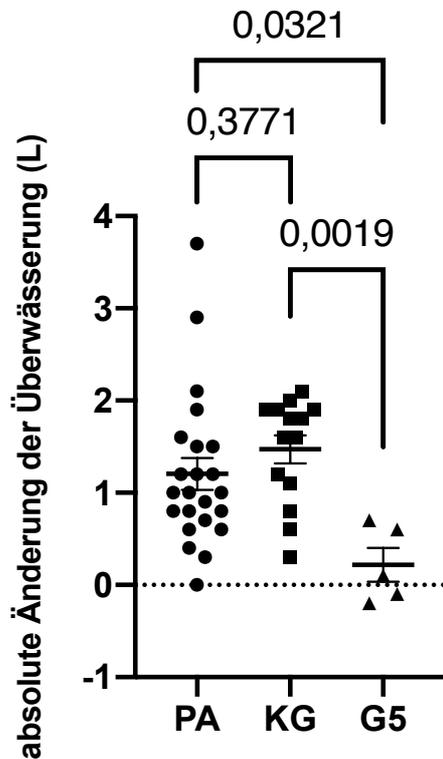


Abb. 32: **Ausmaß der Volumenänderung durch die Infusion von NaCl 0,9% und G5% im Vergleich.** Absolute Änderung der Überwässerung in Litern (L) bei PA, KG und G5 im Vergleich. Angegeben sind Mittelwert und Standardfehler und p-Wert des paarweise Mehrfachvergleichs. Signifikanzniveau: $p < 0,05$.

4 Diskussion

4.1: Primärer Hyperaldosteronismus induziert endotheliale Dysfunktion

Der PA ist eine häufige Ursache für therapieresistente Hypertonie und steigert das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zur EH [15, 94]. Bereits 1993 zeigten Taddei et al., dass die Acetylcholin-induzierte endothelvermittelte Vasodilatation bei PA und EH vermindert ist und sich bei PA nach Adrenalektomie normalisierte [95]. Eine weitere Studie konnte durch kurzfristige Aldosteronbelastung eine reduzierte Acetylcholin-induzierte Vasodilatation provozieren [79]. Der heutige Standard zur Erfassung der Gefäßfunktion ist die FMD. Es konnte eine positive Korrelation zwischen niedriger FMD und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen gezeigt werden [44, 96-98]. Die vorliegende Arbeit zeigt eine signifikante negative Korrelation zwischen der Höhe des Plasmaaldosterons und der FMD bei Individuen mit PA. Gesunde haben eine signifikant bessere FMD als Individuen mit PA. Das Odds-Ratio für eine FMD < 10 % für PA im Vergleich zu Gesunden liegt in dieser Studie bei 5,06. Dies zeigt an, dass PA-Patienten eine erhöhte Chance für eine FMD < 10 % haben. Auch Nishizaka et al. zeigten 2004 eine negative Korrelation zwischen Plasmaaldosteron und der gemessenen FMD. Die FMD bei PA war hierbei ebenfalls schlechter als die bei EH. Zusätzlich konnte drei Monate nach Therapiebeginn mit Spironolacton eine Besserung der FMD gezeigt werden [33]. Matsumoto et al. zeigten eine Korrelation zwischen der FMD-Minderung und der Höhe des Plasmaaldosterons [12]. 2020 zeigten zudem Kishimoto et al., dass sich die FMD innerhalb von drei Monaten nach Adrenalektomie verbessert [32]. Die Besserung der FMD nach Adrenalektomie korrelierte hierbei mit der Abnahme des Plasmaaldosterons. Im Vergleich dazu konnte bei Therapie mit MRA für drei Monate keine Besserung der FMD gezeigt werden. Es wurde bereits in dieser Studie diskutiert, dass die kurze Behandlungsdauer Grund für den ausbleibenden Effekt der medikamentösen Therapie in Hinblick auf die FMD sein kann. Bei unilateralem PA ist die Adrenalektomie indiziert und eine Therapie mit Spironolacton wird nur kurzfristig empfohlen. Ein Langzeiteffekt einer medikamentösen Therapie mit Spironolacton auf die FMD im Verlauf kann somit nicht ausgeschlossen werden [32]. In der vorliegenden Arbeit konnte eine signifikante negative Korrelation des Plasmaaldosterons mit der FMD gezeigt werden. Die FMD korrelierte hierbei nicht mit Blutdruck und Alter. Dasselbe war in der Studie von Nishizaka et al. der Fall [33].

Es gab jedoch in unserer Studie eine signifikante Korrelation der FMD mit dem BMI. Dies war bei Nishizaka et al. nicht der Fall [33].

Thema der aktuellen Forschung sind die Mechanismen, über die Aldosteron zu endothelialer Dysfunktion führt. Dabei spielt NO als potenter Vasodilatator eine zentrale Rolle. Einige Studien haben gezeigt, dass Aldosteron zu einer verminderten Funktion der eNOS führt und damit die NO-Bioverfügbarkeit senkt, woraus ED resultiert [34, 35]. Als möglicher Mechanismus wurde gezeigt, dass Aldosteron ROS erhöht und die Protein-Phosphatase 2A aktiviert, diese dephosphoryliert die eNOS am Ser1177. Dadurch wird die eNOS-Aktivität gehemmt und die NO-Synthese vermindert [34, 35]. Über diesen Mechanismus lässt sich erklären, wie Aldosteron über einen eigenständigen Mechanismus zur Entstehung der ED führt. Die arterielle Hypertonie ist ebenfalls ein bekannter Confounder der ED. Kishimoto et al. zeigten 2020, dass Adrenalektomie bei PA den sBD signifikant minderte. Der Anstieg der FMD korrelierte jedoch nicht signifikant mit der Abnahme des sBD. Dies weist darauf hin, dass die Blutdruckveränderungen durch die Adrenalektomie nicht direkt mit der Verbesserung der FMD zusammenhängen [32].

Zusammengefasst verschlechtert Aldosteron die Gefäßfunktion, erfasst mittels FMD der A. brachialis, unabhängig vom Blutdruck und Alter bei Individuen mit PA und bei Gesunden. Es besteht eine signifikante negative Korrelation zwischen der Höhe des Aldosteronspiegels und der FMD bei Individuen mit PA. Ein tieferes Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen, durch die Aldosteron die Gefäßfunktion beeinträchtigt, bleibt Gegenstand aktueller Forschung. Dies könnte potenziell neue therapeutische Ansätze offenbaren, um die Gefäßfunktion zu verbessern und damit arterielle Hypertonie sowie kardiovaskulären Ereignissen vorzubeugen.

4.2 Primärer Hyperaldosteronismus induziert Gefäßsteifigkeit und die Entstehung von Atherosklerose

Die PWV ist ein etablierter klinischer Parameter für Gefäßsteifigkeit [83] und besitzt einen Vorhersagewert für kardiovaskuläre Ereignisse [84, 85]. In der vorliegenden Arbeit ist die PWV bei PA signifikant höher als bei Gesunden (PA: 8,227 m/s vs.

KG: 5,199 m/s, $p = 0,0001$). Da ein signifikanter Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen besteht (PA: $50,46 \pm 13,37$ Jahre, KG: $29,43 \pm 5,97$ Jahre) könnte dies durch die fortgeschrittene altersbedingte Atherogenese in der PA-Gruppe zu erklären sein. Jedoch beschreiben mehrere Studien, dass PA als unabhängiger Faktor die Entstehung von Atherosklerose [78] und arterieller Gefäßsteifigkeit [99] fördert. Die Atherogenese wird durch die Aktivierung der Mineralkortikoidrezeptoren in den Endothelzellen begünstigt. Aldosteron aktiviert diese Rezeptoren, wodurch die Infiltration durch inflammatorische Zellen begünstigt wird, welche proinflammatorisch und profibrotisch wirken. Infiltrierende Makrophagen verdauen oxidierte LDL Lipoproteine und werden zu Schaumzellen, welche in atherosklerotischen Plaques resultieren [50]. Choudhary et al. 2021 zeigten, dass Individuen mit PA im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsangepassten Individuengruppe mit EH eine höhere PWV zeigen [87]. Dieses Ergebnis konnte in zwei weiteren Studien reproduziert werden [100, 101]. Mark et al. zeigten, dass PA-Individuen unabhängig vom vaskulären Altern eine erhöhte arterielle PWV zeigten als Individuen mit EH [102].

Wir schlussfolgern daraus, dass Hyperaldosteronismus die PWV erhöht und die Unterschiede der PWV zwischen den PA-Individuen und der KG nicht allein durch den Altersunterschied zu erklären sind. Die Hypothese, dass PA selbst als eigenständiger Faktor zur Entstehung struktureller Gefäßschäden und somit zur Verstärkung arterieller Gefäßsteifigkeit beiträgt, soll in weiteren Arbeiten überprüft werden.

4.3 Primärer Hyperaldosteronismus führt zu Blutdruckanstieg und extrazellulärer Wasserüberladung

Da Aldosteron über den Einbau von ENaC in das distale Tubulussystem und die Sammelrohre zur vermehrten Natrium- und Wasserreabsorption in den Nieren führt [103], haben wir mittels BCM-Messung den Volumenhaushalt der Individuen genauer untersucht. Das Ergebnis ist, dass Individuen mit PA ca. 20% mehr ECW in Relation zum TBW aufweisen als Gesunde (ECW/TBW PA: 0,8763 L vs. KG: 0,7293 L, $p = <0,001$). Die vermehrte Volumenbelastung spiegelt auch das bei PA im Vergleich zur KG signifikant höhere NT-proBNP wieder.

ECW im Verhältnis zum TBW (ECW/TBW) ist zudem abhängig vom Alter, nicht jedoch vom Geschlecht. Unsere Daten zeigen eine signifikante positive Korrelation

zwischen ECW/TBW und dem Alter (Pearson $r = 0,5444$, $p = 0,0004$). Frauen haben bekannterweise [104] ein geringeres TBW als Männer (Frauen: 32,70 L, Männer: 45,81 L, $p = <0,0001$). Das ECW/TBW zeigt sich nicht signifikant verschieden zwischen Frauen und Männern (Frauen: 0,46 L, Männer: 0,44 L, $p = 0,06$).

Auch Choudhary et al. untersuchten den Volumenhaushalt von Individuen mit PA, EH und Gesunden. PA-Individuen hatten ca. 4% mehr ECW als alle anderen Gruppen trotz medikamentöser Therapie. Die Gruppen waren nach Alter, BMI, Geschlecht, Plasmalipiden, Glucose und der Benutzung von Betablockern angepasst [87]. Frühere Studien berichteten ebenso über ein vermehrtes extrazelluläres Volumen in PA-Individuen [88, 89]. Wu et al. untersuchten 41 Individuen mit unilateralem aldosteronproduzierenden Adenom ebenfalls im Hinblick auf den Flüssigkeitshaushalt mittels BCM. Adrenalektomierte Individuen hatten eine signifikant geringere Überwässerung als medikamentös behandelte Individuen. Einschränkend wurde hierbei bereits in diesem Paper diskutiert, dass die Flüssigkeitsaufnahme und die dosis abhängigen Effekte bei Therapie mit Spironolacton nicht genau überwacht werden konnten [28, 103, 105].

Es ist bekannt, dass Hyperaldosteronismus über den vermehrten Einbau von ENaC-Kanälen [106] am distalen Nephron zur vermehrten Natriumaufnahme und durch die folgende Volumenretention zu arterieller Hypertonie führt [107]. Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen dieses Wissen. Die PA-Gruppe zeigt einen signifikant höheren sBD als die KG.

Zusammengefasst bestätigen unsere Studienergebnisse den aktuellen Wissensstand, dass PA zu Volumenüberladung und arterieller Hypertonie führt. Interessant ist, ob Informationen über die Volumenverteilung in Zukunft Rückschlüsse für Diagnostik und Therapie zulassen. Dies bleibt daher Thema der aktuellen Forschung.

4.4 Eine intravenöse Kochsalzbelastung führt zu endothelialer Dysfunktion

Ein hoher Kochsalzkonsum stellt ein gesundheitliches Problem in fast allen Ländern der Welt dar. Viele Studien und Metaanalysen haben gezeigt, dass eine vermehrte Kochsalzaufnahme mit der Nahrung die Entstehung der arteriellen Hypertonie fördert [60, 73, 108]. Auch steht eine hohe Aufnahme von Kochsalz in Zusammenhang mit dem vermehrten Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen

[61-63]. Nur wenige Studien haben sich bisher separat mit den Effekten der Kochsalzaufnahme über die Nahrung und des Blutdrucks auf die Endothelfunktion beschäftigt [41]. Einige Studien haben geschlussfolgert, dass übermäßiger Kochsalzkonsum über die Nahrung selbst bei normotensivem Blutdruck zu endothelialer Dysfunktion führen kann [68, 109].

In der vorliegenden Arbeit werden erstmals die Auswirkungen einer intravenösen Kochsalzbelastung bei PA und Gesunden auf die Gefäßfunktion (FMD der A. brachialis) untersucht. Die intravenöse Kochsalzbelastung führt bei PA und Gesunden zu einer signifikanten Abnahme der FMD (gemessen an der A. brachialis nach fünfminütiger Stauung am Unterarm) unmittelbar vor und nach der Infusion. Das Ausmaß der FMD-Abnahme unterscheidet sich nicht nachweislich zwischen PA und KG. Die Natriumkonzentration im Blut steigt interessanterweise nur bei PA durch die NaCl-Infusion signifikant an, dies ist ein Hinweis auf die fehlende Ausscheidungsfähigkeit für Natrium bei Vorliegen eines PA.

Einige Studien haben bereits die Auswirkungen einer kurzfristige NaCl Belastung oral auf die FMD untersucht und kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Cavka et al. zeigten 2016, dass eine orale Salzbelastung (11g/Tag) über sieben Tage bei 12 gesunden Frauen die FMD (A. brachialis) signifikant reduzierte [41]. Lennon-Edwards et al. zeigten 2014, dass eine salzreiche Diät über sieben Tage bei 30 Frauen und Männern die FMD (A. brachialis) signifikant verminderte [66]. Du Pont et al. demonstrierte 2013 an 14 gesunden salzresistenten Individuen, dass eine salzreiche Diät über sieben Tage die FMD (A. brachialis) signifikant verschlechterte [67]. Tzemos et al. zeigte 2008 mittels Vorderarm-Blutfluss Plethysmographie, dass nach einer siebentägigen salzreichen Diät die Gefäßfunktion signifikant abnahm [109]. Liu et al. zeigte 2012, dass normotensive salzsensitive Individuen eine geringere FMD (A. brachialis) haben als Salzresistente [68]. Auch Bragulat et al. beschrieben 2002 den inhibierenden Effekt einer hohen Salzaufnahme über die Nahrung auf die Endothelfunktion [82]. Es gibt viele Hinweise, dass dieser Effekt durch die verminderte Bioverfügbarkeit von NO zustande kommt [41, 64, 82]. Ein Review von Feng et al. beschrieb 2017, dass eine vermehrte Kochsalzaufnahme zur Erhöhung des ECW führt. Normale Endothelzellen reagieren auf die Volumenbelastung, indem sie vermehrt NO produzieren. Die NO-abhängige Vasodilatation gleicht den Blutdruck bei vermehrtem Volumen aus. Kann nicht

genug NO generiert werden kommt es zum Ungleichgewicht und arterielle Hypertonie kann als Folge des hohen Kochsalzkonsums entstehen [64]. Als eine der möglichen Faktoren, die die NO-Bioverfügbarkeit reduzieren ist Hydrogenperoxid bekannt [64]. Welche Mechanismen genau auf molekularer Ebene zu ED führen und welchen Rolle Kochsalz ganz genau dabei spielt, bleibt aktuell weiter zu erforschen.

Darüber hinaus zeigte eine Studie von Adolf et al. aus dem Jahr 2020 einen interessanten Zusammenhang zwischen PA und der Aufnahme von Kochsalz. Hier wurde festgestellt, dass Patienten mit PA eine verminderte Geschmackswahrnehmung für NaCl haben. Dies führt zu einer vermehrten Salzaufnahme über die Nahrung. Nach Adrenalektomie oder unter Therapie mit MRA ging die Geschmacksminde rung für NaCl zurück [93]. Auch ging nach Adrenalektomie die natürlicherweise aufgenommene Kochsalzmenge der Patienten zurück [92]. Dieser Effekt zeigte sich nach Adrenalektomie deutlich stärker als bei Therapie mit MRA [92]. Dies zeigt, dass die Adrenalektomie nicht nur auf direktem Weg durch die Normalisierung des Aldosteronspiegels die Gefäßfunktion verbessert, sondern auch indirekt über einen verminderten Salz hunger zu einer geringeren Aufnahme von Kochsalz über die Nahrung führt. Da Kochsalz ein eigenständiger Risikofaktor für ED und HT ist profitieren die Patienten und Patientinnen somit auf zwei Wegen.

Unsere Studie konnte erstmalig zeigen, dass eine intravenöse Kochsalzbelastung von zwei Litern NaCl 0,9% über vier Stunden endotheliale Dysfunktion verursacht. Da ED einen eigenständigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt [37] und möglicherweise Einfluss auf die Entstehung der arteriellen Hypertonie hat, ist es von klinischer Relevanz den genauen Pathomechanismus der ED genauer zu erforschen.

4.5 Eine intravenösen Kochsalzbelastung erhöht die PWV und den Blutdruck bei Gesunden

In der vorliegenden Arbeit wurde unter standardisierten Bedingungen die Auswirkungen der intravenösen Zufuhr von 2 Litern NaCl über vier Stunden auf die PWV und den sBD der KG und PA untersucht. Die Ergebnisse zeigten einen

signifikanten Anstieg der PWV in der KG (Differenz der Mittelwerte \pm Standardfehler: $0,2 \text{ m/s} \pm 0,09$; $p = 0,029$). PA zeigte keinen signifikanten PWV-Anstieg durch die intravenöse Kochsalzbelastung (Differenz der Mittelwerte \pm Standardfehler: $0,1142 \text{ m/s} \pm 0,1$; $p = 0,1261$), es gab auch keine einzelnen Ausreißer bei denen sich die PWV signifikant erhöhte. Der Anstieg der PWV bei Gesunden spricht für einen akuten negativen Effekt der intravenösen Kochsalzbelastung auf die Gefäßsteifigkeit. Möglich wäre, dass dieser Effekt bei PA aufgrund der signifikant höheren Ausgangssteifigkeit (PWV PA: $8,227 \text{ m/s}$ vs. KG: $5,199 \text{ m/s}$, $p = 0,0001$) kurzfristig nicht sichtbar bzw. maskiert ist. Die aktuelle Studienlage zeigt, dass eine langfristig hohe Salzaufnahme über die Nahrung die arterielle Gefäßsteifigkeit erhöht [110-112]. Umgekehrt zeigt die Metaanalyse von D'Elia et al. 2018, dass eine Salzrestriktion die arterielle Steifigkeit mindert [113]. In der Studie von Cavka et al. 2016 konnte im Gegensatz zu unserer Studie nach einer kurzfristigen oralen NaCl Belastung mit 11g/Tag über sieben Tage bei 12 gesunden Frauen keine PWV-Änderung gezeigt werden [41]. Da die PWV einen negativen Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und die Gesamtmortalität darstellt, ist das Verständnis des Einflusses von Kochsalz auf die Gefäßsteifigkeit von großer Bedeutung für die kardiovaskuläre Forschung.

Eine vermehrte Kochsalzaufnahme über die Nahrung fördert die arterielle Hypertonie [60] und in der Umkehr senkt eine diätische Kochsalzreduktion die Blutdruckwerte von Hypertonikern und Gesunden aller Geschlechter und aller Ethnien [59, 108]. Zudem ist Kochsalz ein eigenständiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse [61, 62]. Die Ergebnisse unserer Studie zeigten, dass der sBD bei Gesunden durch die intravenöse Kochsalzbelastung signifikant ansteigt (Differenz der Mittelwerte \pm Standardfehler: $3,83 \text{ mmHg} \pm 1,7$, $p = 0,04$). Bei PA-Individuen hingegen kam es nicht zu einem signifikanten sBD-Anstieg (Differenz der Mittelwerte \pm Standardfehler: $0,42 \text{ mmHg} \pm 2,4$; $p = 0,43$). Möglicherweise ist dieses Ergebnis verfälscht, da die meisten PA-Individuen am Morgen des Testtags Antihypertonika (Kalziumkanalblocker z.B. Amlodipin, Verapamil; Alpha-Rezeptorblocker z.B. Doxazosin, Urapidil) eingenommen haben, welche sich dann im Verlauf wirksam zeigten. Bei einigen PA-Individuen nahm der BD während der NaCl-Infusion sogar deutlich ab. In der Studie von Cavka et al. 2016 nahmen 12 gesunde Frauen über sieben Tage oral 11g Kochsalz auf. Hierbei kam es zu einer Verschlechterung der FMD (A.

brachialis), jedoch nicht zu einem BD-Anstieg und auch nicht zu einer Änderung der PWV [41].

Zusammengefasst zeigt unsere Studie, dass eine intravenöse NaCl-Belastung bereits kurzfristig die PWV und den sBD von Gesunden ansteigen lässt. Dieser Effekt blieb bei der PA-Gruppe aus, hier sind jedoch einige Störfaktoren plausibel.

Die Messung der Körperwasserverteilung mittels BCM zeigte bei Ausgangslage ein vermehrtes ECW bei PA im Vergleich zu Gesunden (ECW/TBW PA: 0,47 L vs. KG: 0,42 L, $p < 0,0001$). Die intravenöse Kochsalzbelastung führte in beiden Gruppen wie zu erwarten zu einem signifikanten Anstieg des ECW/TBW. Als Maß für Volumenbelastung wurde zusätzlich NT-proBNP bestimmt. PA-Individuen sind vermehrt Volumenbelastet, denn es zeigten sich signifikant höhere NT-proBNP Werte in PA im Vergleich zu Gesunden. Auch konnte eine signifikante positive Korrelation zwischen NT-proBNP und dem ECW im Verhältnis zum TBW, sowie zum sBD gezeigt werden. Dies unterstreicht die Funktion des NT-proBNPs als Volumenmarker. Es zeigte sich ein Anstieg des NT-proBNP durch die intravenöse NaCl-Infusion in PA und KG, welcher jedoch nicht signifikant ist. Am Folgetag nach der NaCl-Infusion konnte bei 7 Gesunden ein signifikanter Anstieg des NT-proBNP gezeigt werden. Möglich ist, dass NT-proBNP als träger Parameter erst zeitlich verzögert ansteigt. Ein möglicher späterer Anstieg bei PA konnte in unserer Studie nicht erfasst werden. Wie sich das NT-proBNP bei PA-Individuen am Folgetag verhält, sollte zukünftig untersucht werden.

4.6 Eine intravenöse Kochsalzbelastung bei Salzsensitiven

Feng et al. beschrieben 2017, dass eine erhöhte Salzaufnahme mit der Nahrung das ECW expandiert und damit den Blutdruck erhöht [64]. Es wurden zwei Gruppen unterschieden: die Salzsensitiven und die Salzresistenten. Die Salzresistenten reagierten auf das vermehrte ECW mit einer gesteigerten Produktion und vermehrter Verfügbarkeit von NO, wodurch der periphere vaskuläre Widerstand sank, und der normwertige Blutdruck beibehalten werden konnte. Die Gruppe der Salzsensitiven zeigte keinen Anstieg der NO-Bioverfügbarkeit, wodurch das vermehrte ECW nicht ausgeglichen werden konnte, und der Blutdruck anstieg. Als Risikofaktoren für Salzsensitivität wurde endotheliale Dysfunktion, TGF- β Überproduktion, oxidativer Stress, sowie eine geringe NO-Bioverfügbarkeit identifiziert. Doch auch die salzresistenten Individuen scheinen durch chronische

hohe Salzaufnahme nicht dauerhaft geschützt und können zum salzsensitiven Reaktionsmechanismus übergehen [64]. Unsere Studienteilnehmenden wurden ebenfalls in eine Salzsensitive (BD-Anstieg ≥ 10 mmHg) und eine Nicht Salzsensitive (BD-Anstieg < 10 mmHg) Gruppe unterteilt. Drei von 14 Testpersonen der KG und sechs von 24 der PA-Testpersonen zeigten sich in diesem Sinne salzsensitiv. Sehr interessant ist, dass sich die FMD nach NaCl-Belastung bei Salzsensitiven signifikant schlechter als die der Nicht Salzsensitiven zeigt. Vor der NaCl-Belastung hingegen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede der FMD zwischen den Gruppen. Zudem ist die Natriumkonzentration im Blut bei Salzsensitiven nach NaCl-Belastung signifikant höher als bei Nicht Salzsensitiven (bei ebenfalls gleicher Ausgangslage). Es gibt keinen signifikanten Unterschied im ECW/TBW zwischen den Gruppen vor oder nach NaCl-Belastung.

Die Salzsensitivität (Blutdruckanstieg bei Salzbelastung) scheint somit ED zu begünstigen. Möglicherweise spielen Regulationsmechanismen der Natriumverteilung im Körper dabei eine Rolle. Auch bei vorliegendem PA war im Gegensatz zu Gesunden ein signifikanter Anstieg der Natriumkonzentration zu verzeichnen. Zusammengefasst zeigen unsere Ergebnisse, dass Salzsensitivität ED begünstigt.

4.7 Eine Volumenbelastung mittels fünfprozentiger Glukoselösung mindert die Gefäßfunktion nicht

Als Proof of Concept erhielten fünf gesunde Individuen zwei Liter fünfprozentige Glucoseinfusion. Im Gegensatz zu der Kochsalzbelastung führte die Volumenbelastung mit G5 zu keiner Verschlechterung der FMD. Dieses Ergebnis unterstützt die Hypothese, dass die FMD primär durch den Einfluss des Kochsalzes vermindert wird und nicht ausschließlich ein Volumeneffekt vorliegt.

4.8: Limitationen der Studie

4.8.1: Limitationen der FMD-Messung

Die FMD ist ein Messverfahren für endotheliale Dysfunktion. Bekannt sind einige Faktoren, die die FMD beeinflussen können. In einem Paper von Thijessen et al. werden daher evidenzbasierte Empfehlungen für die klinische Anwendung der FMD-Messung zusammengetragen [43]. Zunächst ist die Qualität der Messung

abhängig von den sonographischen Fähigkeiten und der praktischen Erfahrung des Untersuchenden. Die Untersuchungen dieser Studie wurden alle durch mich durchgeführt, somit sind Schwankungen durch verschiedene Untersuchende ausgeschlossen. Auch die genaue Position von Schallkopf und Manschette ist relevant für die Reproduzierbarkeit der FMD-Messung [114]. Daher wurde, wie im Kapitel Material und Methoden beschrieben, die Messstelle für den Schallkopf markiert und auch die Blutdruckmanschette immer an derselben Stelle angebracht. Dennoch wurde der Schallkopf von Hand gehalten, was minimale Abweichungen der Schallkopfposition zulässt. Vorteile dabei sind jedoch, dass, im Gegensatz zu einem mechanisch befestigten Schallkopf, Bewegungen der Testperson durch den Untersuchenden ausgeglichen werden können. Im Review von Greyling et al. führte die Nutzung einer mechanischen Schallkopfhaltung zu einer besseren FMD-Reproduzierbarkeit [115]. Eine weitere Studie konnte jedoch zeigen, dass die Reproduzierbarkeit bei erfahrenen Untersuchern nicht durch eine mechanischen Schallkopfhaltung verbessert wird [116].

Außerdem sind auch einige Einflussfaktoren auf die FMD von Seiten der Testperson bekannt. Dazu gehören bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren [117, 118], wie Hypertonie, Diabetes Mellitus [119, 120], bekannte KHK [121, 122] Hypercholesterinämie [117], höheres Lebensalter [123, 124], positive Familienanamnese [117, 125], sowie Rauchen [126, 127] und männliches Geschlecht [124, 128]. Als weitere negative Einflussfaktoren auf die FMD konnten Koffeinkonsum [129], körperliche Aktivität [130], mentaler Stress [131, 132] und fettreiche Nahrungsaufnahme [133] vor der Messung identifiziert werden. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine negative Korrelation zwischen dem Ruhedurchmesser der A. Brachialis und der FMD besteht [121, 134]. Die Ruhedurchmesser der PA-Individuen unterscheiden sich in der vorliegenden Arbeit nicht signifikant von den Ruhedurchmessern der KG. Zudem folgt die FMD einer zirkadianen Rhythmik, mit Minimum am Morgen und Maximum am späten Nachmittag [135]. In Anbetracht dieser zirkadianen Rhythmik ist anzunehmen, dass die Verschlechterung der FMD durch die Kochsalzbelastung in Wirklichkeit noch stärker ausgeprägt ist. In einer Studie von Hashimoto et al. wurde bei Frauen eine Abhängigkeit der FMD von der Menstruationszyklus gezeigt [128]. Hierbei wurde der Zyklus in folgende drei Phasen eingeteilt: Menstruationsphase (M), Follikuläre Phase (F), Luteale Phase (L). In F und L wurde bei hohen Östrogenspiegeln eine Zunahme der FMD gezeigt [128].

Aufgrund dieser Einflussfaktoren wird im Expert Consensus Paper von Thijssen et al. empfohlen eine Ruhephase von ca. 10 min vor den Messungen einzuhalten, die Messung an einheitlichen Tageszeiten durchzuführen, sechs Stunden vorher Nikotin- und Nahrungskarenz und zwölf Stunden Alkoholkarenz einzuhalten, sowie 24 Stunden zuvor starke sportliche Aktivitäten zu meiden [43]. Diese Vorgaben haben wir für alle Individuen befolgt und dokumentiert. Bei Frauen wurde auch der Zyklusstatus dokumentiert.

Eine weitere Fehlerquelle kann die mehrfache Messung darstellen, möglicherweise kann die Bioverfügbarkeit von NO nicht so schnell wiederhergestellt werden. Bei drei Individuen musste die Messung vor der Infusion wiederholt werden und bei einer Probandin die Messung nach der Infusion. Bei allen vier wiederholten Messungen war die gemessene FMD beim zweiten Mal höher. Somit ist zunächst nicht davon auszugehen, dass die wiederholte Messung zu falsch tiefen FMD-Werten (z.B. durch den Verbrauch von NO durch die erste FMD-Messung) geführt hat.

4.8.2: Bewertung des gewählten Studienkollektivs

Als Vergleichsgruppe für die PA-Gruppe haben wir eine gesunde Kontrollgruppe gewählt. Ein Kochsalzbelastungstest ist beim Gesunden nicht gefährlich und wurde daher von der Ethikkommission bewilligt. Interessant wäre auch der Vergleich von Patienten mit PA zu Individuen mit EH, hierfür liegt aktuell kein Ethikvotum vor. Da fast alle untersuchten Individuen mit arterieller Hypertonie sich im Kochsalzbelastungstest positiv für einen PA zeigten, wurden leider nicht genügend Individuen mit essenzieller Hypertonie für einen aussagekräftigen Vergleich erfasst. Für die Planung einer solchen Vergleichsgruppe mit EH ist auch zu beachten, dass die Durchführung eines Kochsalzbelastungstestes bei Hypertonikern mit kardialen Begleiterkrankungen zu einer deutlichen Volumenbelastung für das Herz führt und mit dem Risiko einer kardialen Dekompensation verbunden ist. Ziel ist es, bei Fortführen der Studie weiterhin die Individuen, welche sich im Kochsalzbelastungstest negativ zeigen zu sammeln und eine dritte Vergleichsgruppe mit essenziellen Hypertonikern aufzubauen.

Mit der Proof-of-Concept Gruppe wurde untersucht, ob eine Kochsalz-unabhängige Volumenbelastung ebenfalls in einer Abnahme der FMD resultiert. Dies war bei den fünf untersuchten gesunden Individuen nicht der Fall. Es gab jedoch Hinweise dafür, dass eine Infusion von 2 L NaCl 0,9% nicht die gleichwertige Volumenbelastung wie eine Infusion von 2 L G 5% darstellt. Dies liegt womöglich daran, dass G5 eine hypotone Lösung ist und einen geringeren intravasalen Volumeneffekt hat. Es verteilt sich rasch in den interstitiellen und intrazellulären Raum. Interessant wäre die Testung mit Hydroxyethylstärke (HES) als Volumenexpander anstelle von G5, denn HES bleibt als osmotisch wirksame Substanz im Gefäßsystem und verflüchtigt sich nicht so schnell wie G5.

Zur erweiterten Beurteilung der Aussagekraft unserer Daten im Hinblick auf das Vorhandensein einer verminderten Gefäßfunktion bei Individuen mit PA im Vergleich zur gesunden KG haben wir das *Odds Ratio* zwischen den beiden Gruppen im Hinblick auf vier verschiedenen FMD-Grenzwerte (12 %, 10 %, 8 %, 6 %) berechnet. Da bei allen FMD-Grenzwerten das *Odds Ratio* > 1 ist, lässt sich bestätigen, dass die Chancen für das Vorliegen einer schlechteren FMD für PA-Individuen im Vergleich zu Gesunden erhöht sind. Das jeweils errechnete KI bei den FMD-Grenzwerten < 10 % und < 6 % spricht hierbei für ein statistisch signifikantes Ergebnis. Bei den FMD-Grenzwerten von < 12 und < 8 liegt jedoch das untere KI unter eins. Es lässt sich somit für diese beiden Werte keine Wirkung empirisch nachweisen. Es liegt jedoch nahe, dass dies auf die geringe Anzahl an Beobachtungen zurückzuführen ist. Da diese Analyse Post-Hoc erfolgte, war die Anzahl der Individuen bei Planung der Studie nicht auf diese Berechnung ausgelegt.

4.9: Schlussfolgerungen und Ausblick

Mit unserer Studie konnten wir belegen, dass der PA zu einer blutdruckunabhängigen Verschlechterung der endothelvermittelten Gefäßfunktion führt. Dieser Effekt nimmt mit dem Ausmaß der Aldosteronproduktion zu.

Außerdem zeigt die vorliegende Arbeit erstmalig, dass eine intravenöse Kochsalzbelastung die Gefäßfunktion bei PA-Individuen und Gesunden signifikant und blutdruckunabhängig vermindert. Eine Infusion von fünfprozentiger Glukoselösung verringert die FMD hingegen nicht.

Ziel ist es, den genauen Wirkmechanismus zu verstehen, durch den Kochsalz die endotheliale Gefäßfunktion verschlechtert. Verstandene Wirkmechanismen sollen dazu beitragen kardiovaskuläre Ereignisse besser vorbeugen zu können. Hierfür wird in einem Folgeprojekt der zugrundeliegende Mechanismus der Kochsalzvermittelten Induktion endothelialer Dysfunktion in einem Mausmodell untersucht werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Williams, B., et al., *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension*. European Heart Journal, 2018. **39**(33): p. 3021-3104.
2. NCD Risk Factor Collaboration, *Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants*. Lancet, 2017. **389**(10064): p. 37-55.
3. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration, *Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment*. Lancet 2014. **2**(8): p. 634-647.
4. Lim, S.S., et al., *A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet, 2012. **380**(9859): p. 2224-60.
5. Lewington, S., et al., *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. Lancet, 2002. **360**(9349): p. 1903-1913.
6. Forouzanfar, M.H., et al., *Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015*. Journal of the American Medical Association, 2017. **317**(2): p. 165-182.
7. Rossier, B.C., M. Bochud, and O. Devuyst, *The Hypertension Pandemic: An Evolutionary Perspective*. Physiology 2017. **32**(2): p. 112-125.
8. Menni, C., et al., *Heritability analyses show visit-to-visit blood pressure variability reflects different pathological phenotypes in younger and older adults: evidence from UK twins*. Journal of Hypertension, 2013. **31**(12): p. 2356-2361.
9. Staessen, J.A., et al., *Essential hypertension*. Lancet, 2003. **361**(9369): p. 1629-1641.
10. Chiong, J.R., et al., *Secondary Hypertension: Current Diagnosis and Treatment*. International Journal of Cardiology, 2008. **124**(1): p. 6-21.
11. Calhoun, D.A., et al., *Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research*. Hypertension, 2008. **51**(6): p. 1403-1419.
12. Matsumoto, T., et al., *Effect of aldosterone-producing adenoma on endothelial function and Rho-associated kinase activity in patients with primary aldosteronism*. Hypertension, 2015. **65**(4): p. 841-848.
13. Piaditis, G., et al., *Progress in aldosteronism: a review of the prevalence of primary aldosteronism in pre-hypertension and hypertension*. European Journal of Endocrinology, 2015. **172**(5): p. 191-203.
14. Riestler, A., M. Reincke, and F. Beuschlein, *[Primary hyperaldosteronism: boundaries of diagnostics and therapy]*. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2014. **139**(40): p. 1982-4.
15. Milliez, P., et al., *Evidence for an Increased Rate of Cardiovascular Events in Patients with Primary Aldosteronism*. Journal of the American College of Cardiology, 2005. **45**(8): p. 1243-8.
16. Savard, S., et al., *Cardiovascular Complications Associated with Primary Aldosteronism: a Controlled Cross-Sectional Study*. Hypertension, 2013. **62**(2): p. 331-6.
17. Prejbisz, A., et al., *Cardiovascular Risk in Primary Hyperaldosteronism*. Hormone and Metabolic Research, 2015. **47**(13): p. 973-980.

18. Byrd, J.B., A.F. Turcu, and R.J. Auchus, *Primary Aldosteronism: Practical Approach to Diagnosis and Management*. Circulation, 2018. **138**(8): p. 823-835.
19. Iacobone, M., et al., *Unilateral adrenal hyperplasia: a novel cause of surgically correctable primary hyperaldosteronism*. Surgery, 2012. **152**(6): p. 1248-1255.
20. Shigematsu, K., et al., *A case of unilateral adrenal hyperplasia being difficult to distinguish from aldosterone-producing adenoma*. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes, 2009. **117**(3): p. 124-128.
21. Nanba, K., et al., *Histopathological diagnosis of primary aldosteronism using CYP11B2 immunohistochemistry*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2013. **98**(4): p. 1567-1574.
22. Dekkers, T., et al., *Adrenal nodularity and somatic mutations in primary aldosteronism: one node is the culprit?* Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2014. **99**(7): p. E1341-1351.
23. Selye, H., *The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation*. Practitioner, 1949. **163**: p. 393-405.
24. Fuller, P.J. and M.J. Young, *Mechanisms of Mineralocorticoid Action*. Hypertension, 2005. **46**(6): p. 1227-1235.
25. McCormick, J.A., et al., *SGK1: A Rapid Aldosterone-Induced Regulator of Renal Sodium Reabsorption*. Physiology 2005. **20**: p. 134-139.
26. Lüscher, T.F., *Imbalance of endothelium-derived relaxing and contracting factors. A new concept in hypertension?* American Journal of Hypertension, 1990. **3**(4): p. 317-330.
27. Vanhoutte, P.M., *Endothelium and control of vascular function. State of the Art lecture*. Hypertension, 1989. **13**(6): p. 658-667.
28. Lifton, R.P., A.G. Gharavi, and D.S. Geller, *Molecular mechanisms of human hypertension*. Cell, 2001. **104**(4): p. 545-556.
29. Bhargava, A., et al., *The serum- and glucocorticoid-induced kinase is a physiological mediator of aldosterone action*. Endocrinology, 2001. **142**(4): p. 1587-1594.
30. Yoo, D., et al., *Cell surface expression of the ROMK (Kir 1.1) channel is regulated by the aldosterone-induced kinase, SGK-1, and protein kinase A*. Journal of Biological Chemistry, 2003. **278**(25): p. 23066-23075.
31. Funder, J.W., *Mineralocorticoid receptors: distribution and activation*. Heart Failure Reviews, 2005. **10**(1): p. 15-22.
32. Kishimoto, S., et al., *A Comparison of Adrenalectomy and Eplerenone on Vascular Function in Patients with Aldosterone-producing Adenoma*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2020. **105**(11).
33. Nishizaka, M.K., et al., *Impaired endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in hypertensive subjects with hyperaldosteronism*. Circulation, 2004. **109**(23): p. 2857-2861.
34. Hashikabe, Y., et al., *Aldosterone impairs vascular endothelial cell function*. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2006. **47**(4): p. 609-13.
35. Nagata, D., et al., *Molecular mechanism of the inhibitory effect of aldosterone on endothelial NO synthase activity*. Hypertension, 2006. **48**(1): p. 165-71.
36. Forstermann, U. and W.C. Sessa, *Nitric oxide synthases: regulation and function*. European Heart Journal, 2012. **33**(7): p. 829-837.
37. Lerman, A. and A.M. Zeiher, *Endothelial Function: Cardiac Events*. Circulation, 2005. **111**(3): p. 363-368.
38. Panza, J.A., et al., *Abnormal Endothelium-Dependent Vascular Relaxation in Patients With Essential Hypertension*. The New England Journal of Medicine, 1990. **323**(1): p. 22-27.

39. Taddei, S., et al., *Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension*. *Circulation*, 1995. **91**(7): p. 1981-1987.
40. Higashi, Y., et al., *Regular Aerobic Exercise Augments Endothelium-Dependent Vascular Relaxation in Normotensive As Well As Hypertensive Subjects: Role of Endothelium-Derived Nitric Oxide*. *Circulation*, 1999. **100**(11): p. 1194-1202.
41. Cavka, A., et al., *Short-term high salt intake reduces brachial artery and microvascular function in the absence of changes in blood pressure*. *Journal of Hypertension*, 2016. **34**(4): p. 676-84.
42. Bunting, S., et al., *Arterial walls generate from prostaglandin endoperoxides a substance (prostaglandin X) which relaxes strips of mesenteric and coeliac arteries and inhibits platelet aggregation*. *Prostaglandins*, 1976. **12**(6): p. 897-913.
43. Thijssen, D.H.J., et al., *Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans*. *European Heart Journal*, 2019. **40**(30): p. 2534-2547.
44. Matsuzawa, Y., et al., *Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Journal of the American Heart Association*, 2015. **4**(11).
45. Arndt, H., C.W. Smith, and D.N. Granger, *Leukocyte-endothelial cell adhesion in spontaneously hypertensive and normotensive rats*. *Hypertension*, 1993. **21**(5): p. 667-673.
46. Kubes, P., M. Suzuki, and D.N. Granger, *Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion*. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 1991. **88**(11): p. 4651-4655.
47. Forstermann, U., *Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies*. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 2008. **5**(6): p. 338-349.
48. Wenzel, P., et al., *Lysozyme M-Positive Monocytes Mediate Angiotensin II-Induced Arterial Hypertension and Vascular Dysfunction*. *Circulation*, 2011. **124**(12): p. 1370-1381.
49. Taleb, S., *Inflammation in atherosclerosis*. *Archives of Cardiovascular Disease*, 2016. **109**(12): p. 708-715.
50. Silbernagl, S., *Arteriosklerose*, in *Taschenatlas Pathophysiologie*, S. Silbernagl and F. Lang, Editors. 2019, Georg Thieme Verlag.
51. Steinberg, D., et al., *Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity*. *The New England Journal of Medicine*, 1989. **320**(14): p. 915-24.
52. Avolio, A., D. Jones, and M. Tafazzoli-Shadpour, *Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media*. *Hypertension*, 1998. **32**(1): p. 170-5.
53. Gu, J.W., et al., *Sodium induces hypertrophy of cultured myocardial myoblasts and vascular smooth muscle cells*. *Hypertension*, 1998. **31**(5): p. 1083-7.
54. Partovian, C., et al., *Effects of a chronic high-salt diet on large artery structure: role of endogenous bradykinin*. *American Journal of Physiology* 1998. **274**(5): p. H1423-8.
55. Wang, S., et al., *Prevalence and extent of calcification over aorta, coronary and carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis*. *Journal of Internal Medicine*, 2009. **266**(5): p. 445-52.
56. Bailey, A.J., *Molecular mechanisms of ageing in connective tissues*. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2001. **122**(7): p. 735-55.
57. Dimmeler, S. and A.M. Zeiher, *Nitric oxide-an endothelial cell survival factor*. *Cell Death and Differentiation*, 1999. **6**(10): p. 964-968.

58. Mendall, M., et al., *Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease*. *Heart*, 1997. **78**(3): p. 273-277.
59. He, F.J., J. Li, and G.A. Macgregor, *Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(4): p. 1465-1858.
60. Elliott, P., et al., *Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations*. *British Medical Journal*, 1996. **312**(7041): p. 1249-1253.
61. Mente, A., et al., *Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies*. *Lancet*, 2016. **388**(10043): p. 465-475.
62. O'Donnell, M., et al., *Urinary Sodium and Potassium Excretion, Mortality, and Cardiovascular Events*. *The New England Journal of Medicine*, 2014. **371**(7): p. 612-623.
63. Neal, B., et al., *Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death*. *The New England Journal of Medicine*, 2021. **385**(12): p. 1067-1077.
64. Feng, W., L.J. Dell'Italia, and P.W. Sanders, *Novel Paradigms of Salt and Hypertension*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2017. **28**(5): p. 1362-1369.
65. Eljovich, F., et al., *Salt Sensitivity of Blood Pressure: A Scientific Statement From the American Heart Association*. *Hypertension*, 2016. **68**(3): p. e7-e46.
66. Lennon-Edwards, S., et al., *Salt loading has a more deleterious effect on flow-mediated dilation in salt-resistant men than women*. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2014. **24**(9): p. 990-5.
67. DuPont, J.J., et al., *High dietary sodium intake impairs endothelium-dependent dilation in healthy salt-resistant humans*. *Journal of Hypertension*, 2013. **31**(3): p. 530-6.
68. Liu, F.Q., et al., *Endothelial dysfunction in normotensive salt-sensitive subjects*. *Journal of Human Hypertension*, 2012. **26**(4): p. 247-52.
69. Facchini, F.S., et al., *Blood pressure, sodium intake, insulin resistance, and urinary nitrate excretion*. *Hypertension*, 1999. **33**(4): p. 1008-12.
70. Fujiwara, N., et al., *Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension : modulation of nitric oxide synthesis by salt intake*. *Circulation*, 2000. **101**(8): p. 856-61.
71. Campese, V.M., et al., *Salt intake and plasma atrial natriuretic peptide and nitric oxide in hypertension*. *Hypertension*, 1996. **28**(3): p. 335-40.
72. Mozaffarian, D., et al., *Global Sodium Consumption and Death from Cardiovascular Causes*. *The New England Journal of Medicine*, 2014. **371**(7): p. 624-634.
73. Mente, A., et al., *Association of Urinary Sodium and Potassium Excretion with Blood Pressure*. *The New England Journal of Medicine*, 2014. **371**(7): p. 601-611.
74. Weinberger, M.H., *Salt Sensitivity of Blood Pressure in Humans*. *Hypertension*, 1996. **27**(3 Pt 2): p. 481-490.
75. Muller, D.N., et al., *Sodium in the microenvironment regulates immune responses and tissue homeostasis*. *Nature Reviews Immunology*, 2019. **19**(4): p. 243-254.
76. Duffy, S.J., et al., *Low-renin hypertension with relative aldosterone excess is associated with impaired NO-mediated vasodilation*. *Hypertension*, 2005. **46**(4): p. 707-713.
77. Tsuchiya, K., T. Yoshimoto, and Y. Hirata, *Endothelial dysfunction is related to aldosterone excess and raised blood pressure*. *Endocrine Journal*, 2009. **56**(4): p. 553-559.
78. Chen, Z.W., et al., *Endothelial Dysfunction in Primary Aldosteronism*. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019. **20**(20).

79. Farquharson, C.A. and A.D. Struthers, *Aldosterone induces acute endothelial dysfunction in vivo in humans: evidence for an aldosterone-induced vasculopathy*. *Clinical Science (London)*, 2002. **103**(4): p. 425-31.
80. Weinberger, M.H., *Salt sensitivity is associated with an increased mortality in both normal and hypertensive humans*. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*, 2002. **4**(4): p. 274-6.
81. Boegehold, M.A., I. Drenjancevic, and J.H. Lombard, *Salt, Angiotensin II, Superoxide, and Endothelial Function*. *Comprehensive Physiology*, 2015. **6**(1): p. 215-54.
82. Bragulat, E. and A. de la Sierra, *Salt intake, endothelial dysfunction, and salt-sensitive hypertension*. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*, 2002. **4**(1): p. 41-6.
83. Milan, A., et al., *Current assessment of pulse wave velocity: comprehensive review of validation studies*. *Journal of Hypertension*, 2019. **37**(8): p. 1547-1557.
84. Ohkuma, T., et al., *Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and the Risk Prediction of Cardiovascular Disease: An Individual Participant Data Meta-Analysis*. *Hypertension*, 2017. **69**(6): p. 1045-1052.
85. Kim, H.L., et al., *Prediction of cardiovascular events using brachial-ankle pulse wave velocity in hypertensive patients*. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*, 2020. **22**(9): p. 1659-1665.
86. Łabno-Kirszniok, K., et al., *The Effects of Short-Term Changes in Sodium Intake on Plasma Marinobufagenin Levels in Patients with Primary Salt-Sensitive and Salt-Insensitive Hypertension*. *Nutrients*, 2021. **13**(5).
87. Choudhary, M.K., et al., *Primary aldosteronism: Higher volume load, cardiac output and arterial stiffness than in essential hypertension*. *Journal of Internal Medicine*, 2021. **289**(1): p. 29-41.
88. Chobanian, A.V., B.A. Burrows, and W. Hollander, *Body fluid and electrolyte composition in arterial hypertension. II. Studies in mineralocorticoid hypertension*. *Journal of Clinical Investigation*, 1961. **40**(2): p. 416-22.
89. Ichikawa, S., et al., *Effect of spironolactone on fluid volumes and adrenal steroids in primary aldosteronism*. *Japanese Circulation Journal*, 1984. **48**(11): p. 1184-96.
90. Kyle, U.G., et al., *Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods*. *Clinical Nutrition*, 2004. **23**(5): p. 1226-43.
91. Nongnuch, A., K. Panorchan, and A. Davenport, *Predialysis NTproBNP predicts magnitude of extracellular volume overload in haemodialysis patients*. *American Journal of Nephrology*, 2014. **40**(3): p. 251-7.
92. Adolf, C., et al., *Patients With Primary Aldosteronism Respond to Unilateral Adrenalectomy With Long-Term Reduction in Salt Intake*. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2020. **105**(3).
93. Adolf, C., et al., *Altered Taste Perception for Sodium Chloride in Patients With Primary Aldosteronism: A Prospective Cohort Study*. *Hypertension*, 2021. **77**(4): p. 1332-1340.
94. Monticone, S., et al., *Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet*, 2018. **6**(1): p. 41-50.
95. Taddei, S., et al., *Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension*. *Hypertension*, 1993. **21**(6 Pt 2): p. 929-33.
96. Flammer, A.J., et al., *The assessment of endothelial function: from research into clinical practice*. *Circulation*, 2012. **126**(6): p. 753-67.
97. Deanfield, J.E., J.P. Halcox, and T.J. Rabelink, *Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance*. *Circulation*, 2007. **115**(10): p. 1285-95.

98. Al-Qaisi, M., et al., *Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk*. *Vascular Health and Risk Management*, 2008. **4**(3): p. 647-52.
99. Mahmud, A. and J. Feely, *Aldosterone-to-renin ratio, arterial stiffness, and the response to aldosterone antagonism in essential hypertension*. *American Journal of Hypertension*, 2005. **18**(1): p. 50-5.
100. Bernini, G., et al., *Arterial stiffness, intima-media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism*. *Journal of Hypertension*, 2008. **26**(12): p. 2399-405.
101. Ambrosino, P., et al., *Cardiovascular risk markers in patients with primary aldosteronism: A systematic review and meta-analysis of literature studies*. *International Journal of Cardiology*, 2016. **208**: p. 46-55.
102. Mark, P.B., et al., *Alterations in vascular function in primary aldosteronism: a cardiovascular magnetic resonance imaging study*. *Journal of Human Hypertension*, 2014. **28**(2): p. 92-7.
103. Kuhnle, U., S. Lewicka, and P.J. Fuller, *Endocrine disorders of sodium regulation. Role of adrenal steroids in genetic defects causing sodium loss or sodium retention*. *Hormone Research*, 2004. **61**(2): p. 68-83.
104. Addolorato, G., et al., *Nutritional status and body fluid distribution in chronic alcoholics compared with controls*. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 1999. **23**(7): p. 1232-7.
105. Wu, C.H., et al., *Effect of Treatment on Body Fluid in Patients with Unilateral Aldosterone Producing Adenoma: Adrenalectomy versus Spironolactone*. *Nature Research Scientific Reports*, 2015. **5**: p. 15297.
106. Verrey, F., et al., *Regulation by aldosterone of Na⁺,K⁺-ATPase mRNAs, protein synthesis, and sodium transport in cultured kidney cells*. *Journal of Cell Biology*, 1987. **104**(5): p. 1231-7.
107. Conn, J.W., *Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome*. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1955. **45**(1): p. 3-17.
108. Huang, L., et al., *Effect of dose and duration of reduction in dietary sodium on blood pressure levels: systematic review and meta-analysis of randomised trials*. *British Medical Journal*, 2020. **368**: p. m315.
109. Tzemos, N., et al., *Adverse cardiovascular effects of acute salt loading in young normotensive individuals*. *Hypertension*, 2008. **51**(6): p. 1525-30.
110. Avolio, A.P., et al., *Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet*. *Arteriosclerosis*, 1986. **6**(2): p. 166-9.
111. Safar, M., et al., *Sodium and large arteries in hypertension. Effects of indapamide*. *American Journal of Medicine*, 1988. **84**(1b): p. 15-9.
112. Baldo, M.P., et al., *The association between salt intake and arterial stiffness is influenced by a sex-specific mediating effect through blood pressure in normotensive adults: The ELSA-Brasil study*. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*, 2019. **21**(12): p. 1771-1779.
113. D'Elia, L., et al., *Effect of dietary sodium restriction on arterial stiffness: systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials*. *Journal of Hypertension*, 2018. **36**(4): p. 734-743.
114. Donald, A.E., et al., *Methodological approaches to optimize reproducibility and power in clinical studies of flow-mediated dilation*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008. **51**(20): p. 1959-64.
115. Greyling, A., et al., *Adherence to guidelines strongly improves reproducibility of brachial artery flow-mediated dilation*. *Atherosclerosis*, 2016. **248**: p. 196-202.
116. van Mil, A.C., et al., *Impact of volunteer-related and methodology-related factors on the reproducibility of brachial artery flow-mediated vasodilation: analysis of*

- 672 individual repeated measurements. *Journal of Hypertension*, 2016. **34**(9): p. 1738-45.
117. Celermajer, D.S., et al., *Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1994. **24**(6): p. 1468-74.
 118. Grundy, S.M., et al., *Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction*. *American Heart Association*. *Circulation*, 1998. **97**(18): p. 1876-87.
 119. Arcaro, G., et al., *Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms*. *Circulation*, 2002. **105**(5): p. 576-82.
 120. Kawano, H., et al., *Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1999. **34**(1): p. 146-54.
 121. Celermajer, D.S., et al., *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis*. *Lancet*, 1992. **340**(8828): p. 1111-5.
 122. Neunteufl, T., et al., *Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease*. *Atherosclerosis*, 1997. **129**(1): p. 111-8.
 123. Corretti, M.C., G.D. Plotnick, and R.A. Vogel, *The effects of age and gender on brachial artery endothelium-dependent vasoactivity are stimulus-dependent*. *Clinical Cardiology*, 1995. **18**(8): p. 471-6.
 124. Celermajer, D.S., et al., *Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1994. **24**(2): p. 471-6.
 125. Clarkson, P., et al., *Endothelium-dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease*. *Circulation*, 1997. **96**(10): p. 3378-83.
 126. Celermajer, D.S., et al., *Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults*. *Circulation*, 1993. **88**(5 Pt 1): p. 2149-55.
 127. Lekakis, J., et al., *Effect of acute cigarette smoking on endothelium-dependent brachial artery dilatation in healthy individuals*. *American Journal of Cardiology*, 1997. **79**(4): p. 529-31.
 128. Hashimoto, M., et al., *Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle*. *Circulation*, 1995. **92**(12): p. 3431-5.
 129. Papamichael, C.M., et al., *Effect of coffee on endothelial function in healthy subjects: the role of caffeine*. *Clinical Science (London)*, 2005. **109**(1): p. 55-60.
 130. Dawson, E.A., et al., *Effects of acute exercise on flow-mediated dilatation in healthy humans*. *Journal of Applied Physiology (1985)*, 2013. **115**(11): p. 1589-98.
 131. Hijmering, M.L., et al., *Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2002. **39**(4): p. 683-8.
 132. Ghiadoni, L., et al., *Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans*. *Circulation*, 2000. **102**(20): p. 2473-8.
 133. Vogel, R.A., M.C. Corretti, and G.D. Plotnick, *Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects*. *American Journal of Cardiology*, 1997. **79**(3): p. 350-4.
 134. Adams, M.R., et al., *Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1998. **32**(1): p. 123-7.

135. Etsuda, H., et al., *Morning attenuation of endothelium-dependent, flow-mediated dilation in healthy young men: possible connection to morning peak of cardiac events?* *Clinical Cardiology*, 1999. **22**(6): p. 417-21.

Danksagung

Ich bedanke mich bei Universitätsprofessor Johannes Stegbauer, Geschäftsführender Oberarzt der Klinik für Nephrologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, für die Überlassung des interessanten Themas und die stetige uneingeschränkte Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Studie und der Laborarbeiten. Außerdem für seine anfänglichen Starthilfen bei der Durchführung der Studie, die vielen bereitgestellten Stunden für die Diskussion von Ergebnissen und die Unterstützung mit fachkundiger Beratung bei der Auswertung der Daten. Sein enormes Engagement in dieser Arbeit zeigte sich auch in der eigenen Teilnahme als Kontrollproband dieser Studie. Seine Begeisterung für die Forschung und sein Engagement haben mich nachhaltig sehr beeindruckt.

Ebenso danke ich Dr. Fabian Srugies für die sehr kompetente Betreuung sowie ständige Erreichbarkeit und Unterstützung bei Problemen oder Fragen. Er war ein freundschaftlicher und sehr hilfreicher Ansprechpartner.

Universitätsprofessor Matthias Schott danke ich für seine gutachterliche Tätigkeit und die Teilhabe an der Promotionskommission.

Bei Dr. Claudia Schmidt bedanke ich mich für Ihre stetige Unterstützung bei der Bereitstellung von Untersuchungsräumen, sowie der Organisation des Laborbedarfs im Studienzentrum Nephrologie.

Nicht genug Danken kann ich meiner Mutter, deren liebevolle Unterstützung mir mein Studium und diese Promotion überhaupt erst ermöglicht hat. Meiner Schwester danke ich für Ihre Unterstützung beim Erstellen der Grafiken für diese Arbeit und zuletzt danke ich meinen Freunden, die sich für keinen Ratschlag und keine Korrekturen zu schade waren.