

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

**Einfluss von Aldosteron auf die Verkalkungsneigung und  
Gefäßverkalkung bei Patienten mit primären  
Hyperaldosteronismus und therapierefraktärer Hypertonie**

Dissertation

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

Vorgelegt von

Katharina Bolten

2025

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Johannes Stegbauer

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Lars Schimmöller

**Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:**

Marta Kantauskaite, Katharina Bolten, Matthias Boschheidgen, Claudia Schmidt, Thilo Kolb, Kai Uwe Eckardt, Andreas Pasch, Lars Schimmöller, Lars C. Rump, Jakob Voelkl, Johannes Stegbauer  
Frontiers

Serum Calcification Propensity and Calcification of the Abdominal Aorta in Patients With Primary Aldosteronism. *Front. Cardiovasc. Med.*, 24 January 2022. 9: p. 771096.

## Zusammenfassung

Der primäre Hyperaldosteronismus (PHA) ist eine der häufigsten Ursache der sekundären Hypertonie und betrifft 5-10% der Hypertoniker. Beim PHA besteht eine exzessive adrenale Aldosteronproduktion, unabhängig vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Verglichen mit Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie (RH) besteht für PHA-Patienten mit identischen Blutdruckwerten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und kardiovaskuläre Mortalität. Zudem ist die Gefäßverkalkung als früher Marker einer Endorganschädigung bei PHA-Patienten ausgeprägter als bei RH-Patienten. Die zugrunde liegende Pathophysiologie ist bisher nicht vollständig geklärt. Jedoch gibt es Hinweise, dass die pleiotropen Effekte von Aldosteron eine zentrale Rolle spielen. Erhöhte Aldosteronspiegel führen zu endothelialer Dysfunktion und vaskulärer Inflammation. Zudem induziert Aldosteron die osteogene Transformation von glatten Gefäßmuskelzellen und fördert somit Gefäßverkalkung. Mittels T50-Messung kann die individuelle Verkalkungsneigung im Blutserum quantifiziert werden. In der Allgemeinbevölkerung und Risikopopulationen wie Hämodialysepatienten konnte eine erhöhte Verkalkungsneigung als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor identifiziert werden. Ob und in welchem Ausmaß die Verkalkungsneigung bei dem erhöhten kardiovaskulären Risiko von PHA-Patienten eine Rolle spielt, wurde bisher nicht untersucht. Innerhalb dieser Arbeit wurde die T50-Werte von PHA-Patienten mit der tatsächlichen Verkalkung der Aorta Abdominalis und dem 10-Jahres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verglichen. Zudem wurde der Einfluss von Therapie und Laborparametern auf T50 bei PHA- und RH-Patienten untersucht und verglichen.

Ausgewertet wurden die Daten von 56 PHA-Patienten und 28 RH-Patienten. Die Durchführung der Studien wurde durch die lokale Ethikkommission geprüft und zugelassen. Alle Patienten willigten schriftlich in die Teilnahme an der Studie ein. Die Verkalkungsneigung (T50) wurde mittels Nephelostar Nephelometer (im Labor Caliscon AG von Herrn Prof. Andreas Pasch) vor und nach diagnosegerechter Therapie gemessen. Zur Berechnung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse wurde der *Atherosclerotic cardiovascular disease Score (ACSVD-Score)* des *American College of Cardiology* und der *American Heart Association* aus dem Jahre 2013 verwendet. Bei 19 Patienten mit PHA erfolgte eine native Computertomographie (CT) des Abdomens. Mittels Syngo.via *Calcium Scoring Software* (Siemes Medical Solutions, USA) wurde die Verkalkung der abdominalen Aorta untersucht.

Zwischen den T50-Werten der PHA- und RH-Patienten vor Therapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $354.32 \pm 63.40$  Minuten;  $381.5 \pm 43.79$  Minuten,  $p = 0.151$ ). Ein intermediär bis hohes Risiko im ACSVD-Score und hohe Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ) waren bei PHA-Patienten mit niedrigeren T50-Werten assoziiert ( $r = -0.392$ ,  $r = -0.277$ ,  $p < 0.05$ ). Patienten mit niedrigeren T50-Werten zeigten eine ausgeprägtere Verkalkung der abdominalen Aorta (Agatston-Score) im CT ( $r = -0.463$ ,  $p < 0.05$ ). Niedrigere HDL-Werte gingen bei RH-Patienten mit geringeren T50-Werten einher ( $r = 0.760$ ,  $p < 0.05$ ). Die Therapie führte in beiden Gruppen nicht zu einem signifikanten Anstieg von T50. In der PHA-Gruppe zeigte sich im Mittel eine signifikante T50-Verminderung ( $-25.68 \pm 49.63$ ,  $p < 0.05$ ). Bei Patienten mit PHA war die T50-Verminderung mit dem Abfall von Magnesium ( $-0.03 \pm 0.04$  mmol/l,  $p < 0.05$ ) und Anstieg von Phosphat assoziiert ( $0.04 \pm 0.14$  mmol/l,  $p < 0.05$ ).

Zusammenfassend zeigte sich eine Assoziation zwischen erhöhter Verkalkungsneigung, hohem ACSVD-Score und Gefäßverkalkung der Aorta abdominalis bei PHA-Patienten. Zudem besteht ein Zusammenhang zwischen erhöhtem ARQ und niedrigen T50-Werten. Niedrige T50-Werte können somit als kardiovaskulärer Risikofaktor bei PHA-Patienten diskutiert werden. Durch Magnesiumsubstitution bietet sich an dieser Stelle ein potenzieller therapeutischer Ansatz.

## Summary

Primary aldosteronism (PA) is one of the most common causes of secondary hypertension, affecting 5-10% of hypertensive patients. PA is characterized by excessive adrenal aldosterone production, independent of the renin-angiotensin-aldosterone system. Compared to patients with therapy-resistant hypertension (RH), PA patients with identical blood pressure levels have an increased risk of cardiovascular events and cardiovascular mortality. Furthermore, vascular calcification, an early marker of end-organ damage, is more pronounced in PA patients than in RH patients. The underlying pathophysiology is not yet fully understood; however, there is evidence that the pleiotropic effects of aldosterone play a central role. Elevated aldosterone levels lead to endothelial dysfunction and vascular inflammation. Additionally, aldosterone induces the osteogenic transformation of vascular smooth muscle cells, thereby promoting vascular calcification. The T50 measurement method can quantify individual calcification propensity in blood serum. In the general population and risk populations such as hemodialysis patients, increased calcification propensity has been identified as an independent cardiovascular risk factor. However, whether and to what extent calcification propensity contributes to the increased cardiovascular risk in PA patients has not yet been investigated.

This study compared the T50 values of PA patients with actual abdominal aortic calcification and the 10-year risk of cardiovascular events. Additionally, the influence of therapy and laboratory parameters on T50 in PA and RH patients was examined and compared. Data from 56 PA patients as well as data from 28 RH patients were analyzed. The study protocols were reviewed and approved by the local ethics committee, and all patients provided written informed consent. Calcification propensity (T50) was measured using a Nephelostar nephelometer (in the laboratory of Caliscon AG, under the supervision of Prof. Andreas Pasch). Measurements were taken before and after appropriate therapy. The risk of cardiovascular events was calculated using the Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) *Score* from the American College of Cardiology and the American Heart Association from 2013. A native abdominal computed tomography (CT) was performed in 19 PA patients. The Syngo.via Calcium Scoring Software (Siemens Medical Solutions, USA) was used to assess abdominal aortic calcification.

There was no significant difference in pre-treatment T50 values between PA and RH patients ( $354.32 \pm 63.40$  minutes;  $381.5 \pm 43.79$  minutes,  $p = 0.151$ ). An intermediate to high risk in the ASCVD *Score* and high aldosterone-to-renin ratios (ARR) were associated with lower T50 values in PA patients ( $r = -0.392$ ,  $r = -0.277$ ,  $p < 0.05$ ). Patients with lower T50 values showed more pronounced abdominal aortic calcification (Agatston *score*) in CT scans ( $r = -0.463$ ,  $p < 0.05$ ). Lower HDL levels were associated with lower T50 values in RH patients ( $r = 0.760$ ,  $p < 0.05$ ). Therapy did not lead to a significant increase in T50 in either group. In the PA group, there was a significant decrease in T50 ( $-25.68 \pm 49.63$ ,  $p < 0.05$ ). In PA patients, the reduction in T50 was associated with a decrease in magnesium levels ( $-0.03 \pm 0.04$  mmol/L,  $p < 0.05$ ) and an increase in phosphate levels ( $0.04 \pm 0.14$  mmol/L,  $p < 0.05$ ).

In summary, there was an association between increased calcification propensity, high ASCVD *Score*, and abdominal aortic calcification in PA patients. Additionally, a relationship was observed between elevated ARR and low T50 values. Low T50 values may thus be considered a cardiovascular risk factor in PA patients. Magnesium supplementation presents a potential therapeutic approach in this context.

## Abkürzungsverzeichnis

AAE	Adrenalektomie
ACE	<i>Angiotensin-Converting-Enzyme</i>
ACSVD-Score	<i>Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score</i>
ACSVDS-G	<i>Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score</i> Gruppe
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AHT	Arterielle Hypertonie
ALP	Alkalische Leukozytenphosphatase
APA	Autonom hormon-produzierendes Adenom
ARQ	Aldosteron-Renin-Quotient
AT1-Rezeptor	Angiotensin II-Typ-1-Rezeptor
BLH	Bilaterale Nebennierenhyperplasie
CKD	Chronische Nierenerkrankung
CPP	Calciprotein Partikel
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DAG	Diaglycerol
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High Density Lipoprotein
HE	Hounsfield-Einheiten
IP3	Inositoltrisphosphat
KHK	Koronare Herzkrankheit
MRT	Magnetresonanztomographie
MR	Mineralkortikoidrezeptor
MRA	Mineralkortikoidrezeptor-Antagonisten
NO	Stickstoffmonoxid
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
Ox-LDL	Oxidiertes <i>Low Density Lipoprotein</i>
PCI	Perkutane Koronarintervention
PBMCs	Peripheren mononukleären Blutzellen
PHA	Primärer Hyperaldosteronismus
PLC	Phospholipase C

PTH	Parathormon
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RDN	Renale Denervation
ROC-Kurve	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RH	Therapierefraktäre Hypertonie
RNU	Relative Nephelometrie- <i>Units</i>
sNNVBE	Selektive Nebennierenvenenblutentnahme
StAR-Protein	Steroid-Acute-Regulatory-Protein
TAG	Triglyceride
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor alpha
ULH	Unilaterale Nebennierenhyperplasie
WLS-Regression	Regression der kleinsten Quadrate
1,25 (OH) <sub>2</sub> D	1,25 Dihydroxy-Vitamin D
25 (OH) D	25-Hydroxy-Vitamin D
α-SMA	alpha- <i>smooth muscle actin</i>

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Arterielle Hypertonie, sekundäre Hypertonie und therapierefraktäre Hypertonie .....	1
1.2 Primärer Hyperaldosteronismus .....	2
1.3 PHA, kardiovaskuläres Risiko, Atherosklerose und Gefäßverkalkung.....	6
1.4 Verkalkungsneigung und T50-Wert.....	8
1.6 Ziele der Arbeit .....	11
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>12</b>
2.1. Studienpopulation .....	12
2.2. Erhebung der Labordaten und epidemiologischen Daten .....	13
2.3. T50 .....	14
2.4. ACSVD-Score.....	16
2.5. Kalklast der Aorta Abdominalis.....	16
2.6. Statistik.....	17
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>18</b>
3.1 Patienten-Charakteristika .....	18
3.2 Einflussfaktoren auf T50 vor Therapie .....	22
3.3 T50-Veränderungen im <i>Follow-up</i> .....	28
3.4 Kalklast der Aorta Abdominalis.....	36
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>39</b>
4.1 Einleitung zur Diskussion .....	39
4.2 T50 bei PHA- und RH-Patienten verglichen mit der Allgemeinbevölkerung und Risikopopulationen .....	39
4.3 T50 und Aldosteron vor Therapie bei PHA- und RH-Patienten .....	40
4.4 Kardiovaskuläres Risiko vor Therapie bei PHA und RH-Patienten und der Zusammenhang zu T50.....	43
4.5 Gefäßverkalkung der Aorta Abdominalis .....	44
4.6 T50 und <i>Follow-up</i> nach Therapie bei PHA und RH-Patienten.....	45
4.5 Stärken und Schwächen der Arbeit .....	48
4.7 Schlussfolgerungen .....	48
<b>5. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>50</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Arterielle Hypertonie, sekundäre Hypertonie und therapierefraktäre Hypertonie

Die Arterielle Hypertonie ist der führende vermeidbare Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität [1-3]. Es wurde ein positiver Zusammenhang zwischen dem Blutdruck und der Schädigung des Zielorgans, beispielsweise der Entwicklung eines akuten Myokardinfarkts, einer Herzinsuffizienz, eines Hirninfarkts oder einer chronischen Nierenschädigung, nachgewiesen. Tatsächlich ist ein Anstieg des systolischen Blutdrucks um 10 mmHg mit einem um circa 30% höheren Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses verbunden. [4] Im Jahre 2021 waren im Durchschnitt 32% der Frauen und 34% der Männer im Alter zwischen 30 und 79 Jahren weltweit von arterieller Hypertonie betroffen [5]. Laut Bundesstatistik liegt die Prävalenz der arteriellen Hypertonie in der deutschen Allgemeinbevölkerung bei etwa 32 %, wobei die höchste Inzidenzrate bei älteren Patienten auftritt [6, 7]. Je nach Studienpopulation leiden dabei circa 8.4%-17.4% der Hypertoniker an einer therapierefraktären Hypertonie (RH) [8, 9]. In der ALLHAT-Studie aus dem Jahr 2002, einer der größten randomisierten kontrollierten Studien zur Hypertoniebehandlung mit 33.357 untersuchten Hypertonikern in einer nordamerikanischen Population, lag die Prävalenz der resistenten Hypertonie bei 9,4 % [10]. Eine RH wird definiert durch die Persistenz hypertensiver Blutdruckwerte trotz leitliniengerechter dreifach antihypertensiver Medikation inklusive Diuretikums bei gesicherter Medikamenteneinnahme und methodisch korrekter Blutdruckmessung [9]. Bei RH-Patienten besteht gegenüber Patienten mit kontrollierter Hypertonie ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Im Rahmen einer retrospektive Kohortenanalyse von Patienten mit neu diagnostizierter Hypertonie innerhalb *des Cardiovascular Research Network* (2002–2006) zeigte ein 47% höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei RH-Patienten verglichen mit Patienten mit kontrolliertem Blutdruck [11]. Lässt sich eine einzelne, definierte und behebbare Ursache für eine arterielle Hypertonie finden, so handelt es sich um eine sekundäre Hypertonie. Die genaue Prävalenz der sekundären Hypertonie ist unklar, in der Literatur wird die Prävalenz auf circa 5-10% der arteriellen Hypertoniker geschätzt [12]. Insgesamt wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Vielzahl der Fälle von sekundärer Hypertonie nicht diagnostiziert werde und die tatsächliche Prävalenz deutlich höher liegt [13, 14].

## 1.2 Primärer Hyperaldosteronismus

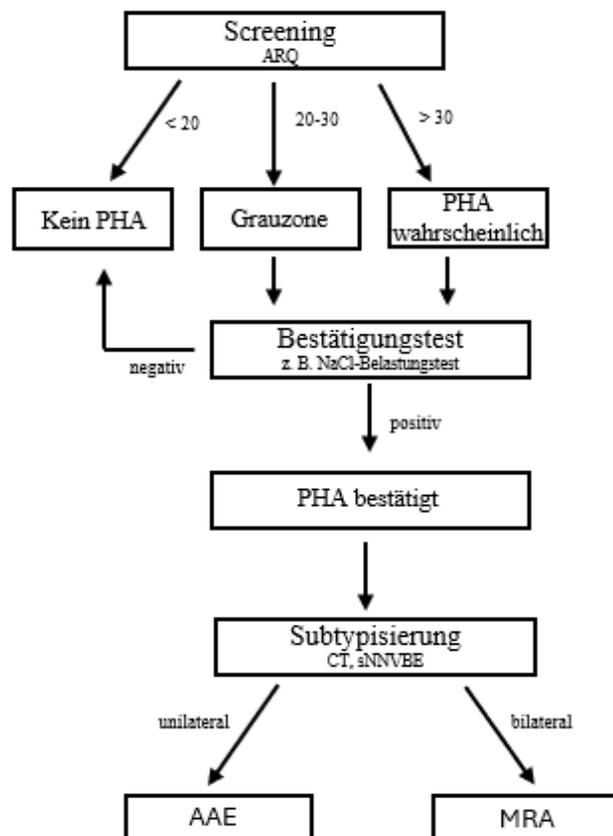
Der primäre Hyperaldosteronismus (PHA) ist eine der häufigsten Ursache der sekundären Hypertonie [15]. Die genaue Prävalenz wird in der Literatur diskutiert, circa 5-10% der Patienten mit arterieller Hypertonie scheinen betroffen [16] [17]. Eine etwas höhere Prävalenz, nämlich 11-22 %, ist bei RH-Patienten beschrieben [17]. Die Dunkelziffer der nicht diagnostizierten Fälle ist dabei hoch. [18]

Beim PHA kommt es zu einer übermäßigen adrenalen Produktion von Aldosteron [19]. Aldosteron ist Teil des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Physiologisch führen Hypovolämie, Hyponatriämie und ein hoher Sympathikotonus zu der Ausschüttung von Renin aus den juxtaglomerulären Zellen des Mesangiums [20]. Renin ist eine Protease [21] und spaltet das durch die Leber kontinuierlich synthetisierte Vorläuferprotein Angiotensinogen zu Angiotensin I. Angiotensin I wird wiederum durch das endothelgebundenen *Angiotensin-Converting-Enzyme* (ACE) zu Angiotensin II gespalten [22]. Angiotensin II vermittelt die physiologischen Effekte des RAAS durch Bindung an den Gq-Protein-gekoppelten Angiotensin II-Typ-1-Rezeptor (AT1-Rezeptor) [23]. Der AT1-Rezeptor wird in unterschiedlichen Geweben exprimiert, unter anderem Nebennieren, Nieren, Fettgewebszellen, Nervenzellen und glatten Gefäßmuskelzellen. Die Bindung von Angiotensin II an den AT-1-Rezeptor der Zona glomerulosa der Nebennieren führt zur Aktivierung der Phospholipase C (PLC). Die PLC hydrolysiert Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat zu Inositoltrisphosphat (IP3) und Diacylglycerol (DAG). IP3 bindet an IP3-gesteuerte Calciumkanäle des endoplasmatischen Retikulums und induziert einen Calciumeinstrom in das Zytosol [24]. DAG inhibiert membranständige Kaliumkanäle, die das Membranpotential der Zona glomerulosa Zellen aufrechterhalten, und führt so zur Depolarisation der Zellmembran [25]. Zudem inhibiert Angiotensin II die Natrium/Kalium-ATPase, was ebenfalls zur Zelldepolarisation beiträgt [26]. Durch die Depolarisation öffnen sich spannungsgesteuerte Calciumkanäle, es kommt zum Calciumeinstrom in die Zelle und somit zum weiteren Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration [27] [28]. Die Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration innerhalb der Zellen der Zona glomerulosa stellt einen entscheidenden Schritt in der Synthese und Sekretion des Aldosterons dar [29]. Zum einen induziert eine erhöhte Calciumkonzentration die Expression der Aldosteron Synthase (CYP11B12), dem Schlüsselenzym der Aldosteronsynthese [30]. Darüber hinaus wird das *Steroid-Acute-Regulatory-Protein* (StAR-Protein) aktiviert, was die Steroidvorläuferproteinen in die Mitochondrien transportiert [31].

Zudem kommt es zu einem Calciumeinstrom in die Mitochondrien, was zur Produktion von NADPH, einem Cofaktor der Steroidhormonsynthese, führt [32]. Neben der Regulation der Aldosteronsynthese und Sekretion durch das RAAS existieren noch weitere Steuerungsmechanismen, relevant sind dabei insbesondere die extrazellulären Kaliumkonzentration und das Adrenocorticotropen Hormon (ACTH) [33]. Da das Membranpotential der Zellen der Zona glomerulosa der Nebennieren insbesondere durch die Membranpermeabilität für Kalium aufrechterhalten wird, reagieren diese äußerst sensitiv auf minimale Schwankungen der extrazellulären Kaliumkonzentration [34-36]. Bei einem Anstieg der extrazellulären Kaliumkonzentration kommt es zur Depolarisation der Zellmembran, was über die Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration durch spannungsgesteuerte Calciumkanäle ebenfalls die Aldosteronsynthese und Sekretion induziert [37]. Bindet ACTH an den Gs-Protein-gekoppelten ACTH-Rezeptor wird die Proteinkinase A aktiviert, die sowohl Calciumkanäle als auch das StAR-Protein phosphoryliert und aktiviert und somit ebenfalls zur vermehrten Aldosteronsynthese und Sekretion führt [38]. Aldosteron wirkt nach Bindung an den Mineralkortikoidrezeptor (MR) regulierend auf den Elektrolyt-, Säure-Basen- und Flüssigkeitshaushalt. Im distalen Tubulus und Sammelrohr führt Aldosteron zur vermehrten Exkretion von Kalium und Protonen sowie zur Natrium- und Wasserresorption [39]. Die Effekte des Aldosterons führen im Sinne eines Feedbackmechanismus zur verminderten Produktion von Renin [39].

Beim PHA geschieht die Aldosteronsekretion autonom und unabhängig von der Regulation durch das RAAS und Feedbackmechanismen [40]. Ursächlich sind zumeist eine bilaterale Nebennierenhyperplasie (BLH), eine unilaterale Nebennierenhyperplasie (ULH) oder ein einseitiges autonom hormon-produzierendes Nebennierenadenom (APA). In seltenen Fällen liegt dem PHA eine familiäre Ursache zugrunde [41]. Durch Wirkung von Aldosteron kommt es beim PHA zur oftmals therapierefraktären Hypertonie (RH), zur Hypokaliämie und metabolischen Alkalose [42]. Laborchemisch findet sich neben erhöhten Aldosteronwerten klassischerweise ein durch den negativen Feedbackmechanismus supprimiertes Renin. Als Screening Methode wird der Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) eingesetzt, der dementsprechend erhöht ausfällt [43]. Bezüglich des *Cutt-off*-Wertes des ARQs liegen in der Literatur unterschiedliche Empfehlungen vor. ARQ-Werte über 30 deuten auf das Vorhandensein von PHA hin und den Patienten sollte gemäß den *Guidelines der Endocrine Society* aus dem Jahre 2016 die weitere diagnostische Abklärung empfohlen werden [44], wie in Abbildung 1.2.1 dargestellt. Dabei unterliegt der ARQ multiplen äußeren

Einflüssen, beispielsweise Tageszeit, Serumkalium, Bewegung und Medikation. Somit sind falsch positive und falsch negative Ergebnisse möglich [43]. Aufgrund dessen umfasst die weitere Diagnostik, auch bei positiven Screening-Ergebnis, in der Regel einen Bestätigungstest [44]. Bei ARQ-Werten unter 20 gilt ein PHA insgesamt als unwahrscheinlich [43]. Um falsch negative Ergebnisse zu vermeiden, wird teilweise ebenfalls einen Bestätigungstest bei ARQ-Werten in der Grauzone zwischen 20 und 30 empfohlen, insbesondere wenn das klinische Bild auf das Vorhandensein von PHA schließen lässt [43]. Bei klinisch eindeutiger Konstellation mit spontaner Hypokaliämie, einem Plasmaaldosteron von  $> 20$  ng/dl und supprimierten Renin kann gegebenenfalls auf einen Bestätigungstest verzichtet werden [44]. Einen Goldstandard für den Bestätigungstest gibt es aktuell nicht. Eine etablierte Methode stellt jedoch der Kochsalzbelastungstest dar. Dabei werden dem Patienten am Morgen über vier Stunden zwei Liter 0.9%-ige Kochsalzlösung in liegender oder sitzender Position infundiert und sowohl zu Beginn als auch nach 4 Stunden Aldosteron, Renin, ARQ, Kalium und Cortisol im Blut bestimmt. Liegt das Plasmaaldosteron nach Infusion bei  $> 10$  ng/dl gilt die Diagnose des PHA als bestätigt, bei Plasmaaldosteronwerten  $< 5$  gilt ein PHA eher als unwahrscheinlich [44, 45]. Nach gesicherter Diagnose des PHA schließt sich die Subtypisierung an. Dazu gehört zunächst die bildmorphologische Seitendifferenzierung mittels Schnittbildgebung der Nebennieren, in der Regel durch eine Computertomographie (CT) [44, 46]. Dort kann ggfs. ein (unilaterales) Adenom oder eine Vergrößerung der Nebennieren identifiziert werden. Da jedoch auch Mikroadenome existieren, die sich mittels herkömmlicher Bildgebung nicht darstellen lassen, und ggfs. bei in der Bildgebung sichtbaren einseitigen Adenom ein Mikroadenom der anderen Seite ursächlich sein kann, sollte eine funktionelle Seitendifferenzierung erfolgen [44, 47-50]. Dies erfolgt in der Regel in Form einer selektiven Nebennierenvenenblutentnahme (sNNVBE). Dabei werden interventionell unter Durchleuchtung aus beiden Nebennierenvenen sowie der Peripherie Blutproben entnommen und Aldosteron sowie Cortisol bestimmt. Die erfolgreiche Sondierung der Nebennierenvenen wird mittels Vergleiches der Cortisolwerte zur Peripherie geprüft. Bei erfolgreicher Sondierung kann ein- oder beidseitiger Aldosteronexzess mit dieser Methodik selektiv dargestellt werden [44, 51]. Die Therapie wird in Abhängigkeit des Subtyps und Patientenpräferenz ausgewählt. Bei der APA oder ULH wird zumeist die Adrenalektomie (AAE) empfohlen, während bei der BLH Mineralkortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) wie Spironolacton oder Epleronon eingesetzt werden. [52]



#### Abb. 1.2.1. Diagnostik und Therapie bei klinischen V.a. PHA

Bei klinischen V.a. PHA sollte zunächst ein Screening mittels ARQ-Messung erfolgen. Bei einem ARQ < 20 liegt wahrscheinlich kein PHA vor. Bei einem ARQ > 30 gilt die Diagnose eines PHA als wahrscheinlich, es sollte sich ein Bestätigungstest anschließen. Liegt der ARQ im Bereich von 20 bis 30 sollte insbesondere bei typischer klinischer Manifestation ein Bestätigungstest erfolgen. Eine mögliche Methode ist der NaCl-Belastungstest. Ist der Bestätigungstest negativ, so liegt kein PHA vor. Bei positivem Ergebnis gilt die Diagnose PHA als gesichert und es sollte eine Subtypisierungsidagnostik in Form einer Seitendiagnostik folgen. Diese beinhaltet eine Schnittbildgebung der Nebennieren, oftmals in Form eines CTs sowie eine sNNVBE zur funktionellen Seitendiagnostik. Die Therapie des PHA erfolgt abhängig vom Subtyp unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz. Bei APA und ULH ist eine AAE Therapie der Wahl. Bei BLH werden MRAs eingesetzt. V.a.= Verdacht V.a, PHA= Primärer Hyperaldosteronismus, ARQ= Aldosteron-Renin-Quotient, < kleiner, > größer, NaCl-Belastungstest= Kochsalzbelastungstest, CT= Computertomographie sNNVBE= selektive Nebennierenvenenblutentnahme, APA= Autonom hormon-produzierendes Adenom, ULH= Unilaterale Nebennierenhyperplasie, BLH= Bilaterale Nebennierenhyperplasie, AAE = Adrenaektomie, MRA= Mineralkortikoidrezeptor-Antagonist.

### 1.3 PHA, kardiovaskuläres Risiko, Atherosklerose und Gefäßverkalkung

PHA-Patienten weisen gegenüber RH-Patienten mit gleichen Blutdruckwerten ein erhöhtes Risiko auf, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden oder daran zu versterben [53-55]. Die genaue Pathophysiologie des erhöhten kardiovaskulären Risikos ist seit mehreren Jahrzehnten Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Die Situation, dass Patienten mit PHA trotz ähnlicher Blutdruckwerte ein höheres kardiovaskuläres Risiko haben, legt jedoch nahe, dass die pleiotropen Wirkungen von Aldosteron für die Nebenwirkungen bei Patienten mit Aldosteron-Übersekretion verantwortlich sein könnten. Die Therapie mittels MRA oder AAE führt bei PHA-Patienten nicht nur zur Blutdrucksenkung, sondern auch zur Reduktion der Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Ereignisse [56]. Als ursächlich diskutiert werden die Auswirkungen der exzessiven Aldosteronproduktion auf das Gefäßsystem [57], wobei eine Einflussnahme erhöhter Aldosteronspiegel auf die Entstehung sowohl der Atherosklerose als auch der Gefäßverkalkung vermutet wird.

Die Atherosklerose ist eine chronische, multifaktorielle Erkrankung der Arterien, bei der es zur Ablagerung lipidhaltiger Plaques in der Intima kommt [58]. Dabei gilt die Atherosklerose als eine der Hauptursachen für kardiovaskuläre Erkrankungen und kardiovaskuläre Mortalität. Ausgangspunkt für die Entstehung der Atherosklerose bilden Schädigungen des Gefäßendothels, etwa in Folge der hämodynamischen Beanspruchung bei arterieller Hypertonie, die zur endothelialen Dysfunktion führen [59]. Die endotheliale Dysfunktion bezeichnet eine Störung der endothelialen Homöostase, bei der es unter anderem zu einer Relaxationsstörung durch eine verminderte Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO), erhöhter Gefäßpermeabilität und oxidativen Stress kommt [60]. In Folge dessen entstehen Ablagerungen von Lipoproteinen in der Intima, insbesondere des *Low-density-Lipoproteins* (LDL), welches dort oxidiert wird. Das oxidierte *Low-density-Lipoprotein* (ox-LDL) induziert vaskuläre Inflammation, über die Migration von Entzündungszellen und der Phagozytose des ox-LDL bilden sich schließlich sog. atheromatöse Plaques [61][62]. Der Zusammenhang zwischen Aldosteron und der Pathophysiologie der Atherosklerose wurde in zahlreichen Studien untersucht. In Vitro konnte gezeigt werden, dass Aldosteron über die Inhibition der endothelialen NO-Synthase die Bioverfügbarkeit von NO reduziert und somit zur Entstehung endothelialer Dysfunktion beiträgt [63]. Auch im Mausmodell wurde eine Assoziation zwischen Aldosteron und endothelialer Dysfunktion demonstriert [64]. PHA-Patienten zeigen zudem verglichen mit RH-Patienten eine verminderte Fluss- und Nitratvermittelte Gefäßdilatation, was auf eine Aldosteron-vermittelte, endotheliale

Dysfunktion hinweist [65]. Ebenso konnte im Mausmodell gezeigt werden, dass Aldosteron die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies stimuliert und somit oxidativen Stress induziert [66]. Über die Aktivierung des AT1-Rezeptors in glatten Gefäßmuskelzellen steigert Aldosteron über eine Tonuserhöhung zudem die Gefäßsteifigkeit [67]. Zudem induziert Aldosteron die Sekretion proinflammatorischer Zytokine sowie die Migration von Entzündungszellen und führt zu vaskulärer Inflammation [68]. Insgesamt scheint eine Einflussnahme von Aldosteron auf die Entstehung der Atherosklerose wahrscheinlich [66, 67]. Der Begriff der Gefäßverkalkung bezeichnet die Einlagerung von Hydroxylapatitkristallen in der Gefäßwand. Es können sowohl die Intima als auch die Media sowie atherosklerotische Plaques betroffen sein [69].

Gefäßverkalkung wurde als eigenständiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse beschrieben [70, 71]. Pathophysiologisch liegt dem ein aktiver, multifaktorieller Prozess zugrunde. Eine Schlüsselrolle kommt dabei den glatten Gefäßmuskelzellen zu. Glatte Gefäßmuskelzellen sind noch nicht vollständig ausdifferenziert können abhängig vom umliegenden Milieu ihren Phänotypen verändern. [72]. Die einzelnen Phänotypen unterscheiden sich in Morphologie, Funktion und verschiedener, für den Phänotyp typische Zellmarker [72]. Unter physiologische Bedingungen liegt ein Großteil der glatten Gefäßmuskelzellen der Gefäßwand als kontraktile Phänotyp vor [73], typische Zellmarker sind beispielsweise Teile des kontraktile Apparates wie *alpha-smooth muscle actin* ( $\alpha$ -SMA) oder Desmin [74]. Durch Veränderungen des lokalen Milieus, bspw. durch Inflammation und Gefäßschädigung kommt es zur Umdifferenzierung der glatten Gefäßmuskelzellen [74]. Dabei sind insbesondere der synthetische und der osteogene Phänotyp relevant für die Pathogenese der Gefäßverkalkung. Der synthetische Phänotyp verliert sowohl die spindelförmige Morphologie als auch kontraktile Zellmarker und zeichnet sich durch vermehrte Proliferation, Migration und Sekretion von extrazellulär Matrix aus. Bei der Umdifferenzierung zum osteogenen Phänotypen kommt es ebenfalls zum Verlust der kontraktile Zellmarker, stattdessen entwickeln sich Marker, die normalerweise in Osteoblasten und Chondrozyten anzutreffen sind (bspw. Alkalische Leukozytenphosphatase (ALP), Kollagen Typ 2) und die Ablagerung sowie Mineralisierung von Knochenmatrix fördern [69, 72, 75]. Die osteogen Differenzierten glatten Gefäßmuskelzellen ähneln dadurch in Struktur und Funktion Osteoblasten und Chondrozyten. Sie setzen Calcium-, Phosphat- und kollagenhaltigen Matrixvesikel frei, die

als Ausgangspunkte für die Bildung und Ablagerung von Hydroxylapatitkristallen in der Gefäßwand dienen [76, 77].

Es sind zahlreiche Induktoren der Umdifferenzierung der glatten Gefäßmuskelzellen bekannt, die insbesondere in einem durch Inflammation oder Gefäßschädigung veränderten, vaskulären Milieu auftreten. Dazu zählen Entzündungsmediatoren, bspw. C3-Komplement oder Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha) [78, 79], ox-LDL [80], Hyperphosphatämie [81] sowie Wachstumsfaktoren [82, 83], welche bei Endothelschädigungen vermehrt exprimiert werden. Beispielsweise konnte im urämischen Serum von Hämodialysepatienten gezeigt werden, dass TNF-alpha über den NFkB und ERK1/2 Signal die Transkriptionsfaktoren AP1 und RUNX-2 aktiviert, was wiederum zur Expression osteogener Zellmarker wie ALP führt [79]. Auch Aldosteron wurde als Verstärker der osteogenen Differenzierung glatter Gefäßmuskelzellen beschrieben [84, 85]. Die Bindung von Aldosteron an den MR führt über epigenetische Regulation zur verstärkten Expression osteogener Transkriptionsfaktoren wie RUNX2 [86]. Zudem scheint Aldosteron über die Inhibition der AMP-abhängigen Proteinkinase die Autophagie von osteogen differenzierten Glatter Gefäßmuskelzellen zu hemmen [84]. In Vitro und Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass Aldosteron in hyperphosphatämen Milieu zur vermehrten Expression osteogener Zellmarker (MP2, Runx2, OCN, ALP) sowie zum Verlust kontraktiler Zellmarker ( $\alpha$ -SMA, SM22 $\alpha$  und Smoothelin) führt [84, 85]. Der Einsatz von MRA führte dabei zur Verminderung der osteogenen Differenzierung [84]. Im Mausmodell wurde bei PHA insbesondere eine erhöhte Verkalkung der Aorta abdominalis beobachtet, welche sich unter Therapie mit MRA regredient zeigte [87].

#### **1.4 Verkalkungsneigung und T50-Wert**

Eine Schlüsselrolle in Entstehung und Regulation der Gefäßverkalkung wird den Calciprotein-Partikeln (CPPs) zugesprochen [88-90]. Trotz freie Calcium- und Phosphationen im Serum entstehen nicht unmittelbar freie Hydroxylapatitkristalle. Stattdessen bilden sich primäre CPPs, lösliche, kolloidale Nanopartikel, die einen Kern aus Calcium und Phosphat enthalten, welcher durch Proteine wie Fetuin-A stabilisiert wird [91, 92]. Der Abbau erfolgt durch das retikuloendotheliale System von Leber und Milz [93]. Die Primären CPPs stellen somit eine Art Puffer dar und wirken einer unkontrollierten Mineralablagerung entgegen [90]. Insbesondere bei Störungen der Homöostase, bspw. bei Hyperphosphatämie, akkumulieren die primären CPPs im Serum. Im Verlauf kommt es dann zur spontanen Transformation in sekundäre CPPs, die nicht mehr löslich sind und eine

kristalline Morphologie aufweisen [88]. Dadurch können die sekundären CPPs nicht mehr ausreichend durch das retikuloendotheliale System abgebaut werden [93], stattdessen kommt es zu vermehrter Ablagerung im Gewebe. Die sekundären CPPs induzieren die osteogene Differenzierung der glatten Gefäßmuskulatur und führen so zur Gefäßverkalkung [81] [94]. Die spontane Transformation der primären in die sekundären CPPs stellt in diesem Prozess den zentralen Schritt dar.

2012 wurde ein Essay veröffentlicht, welcher die Dauer der spontanen Transformation der primären in sekundäre CPPs im Blutserum quantifiziert [92]. Durch die veränderte Morphologie unterscheiden sich primäre und sekundäre CPPs an der Eigenschaft der Lichtbrechung. Dadurch konnte mittels dreidimensionaler Kreuzkorrelation dynamischer Lichtstreuung sowie Nephelometrie die Transformation von primären in sekundäre CPPs visualisiert werden [92]. Die halbe Zeit der Entstehung von primären CPPs bis zum Auftreten von sekundären CPPs wird als T50-Wert bezeichnet [92]. Der T50-Wert gilt als Ausdruck der individuellen Verkalkungsneigung des Blutserums. Ein hoher T50-Wert repräsentiert somit eine lange Dauer bis zur Konversion in sekundäre CPPs und eine hohe intrinsische Resilienz gegen Verkalkung. Wird ein niedrigerer T50-Wert gemessen, weist das Blutserum eine höhere Verkalkungsneigung auf [92]. Es konnten sowohl protektive Faktoren, die die T50-Zeit verlängern, als auch Induktoren, die den T50-Wert verkürzen, identifiziert (Tabelle 1.1) werden. Jedoch scheint es weiterhin unbekannte Einflussfaktoren zu geben. [92]

<b>Faktoren</b>	
<b>T50-verlängernd</b>	Fetuin A [95, 96], Albumin [95, 97], Magnesium [98], Zink [99], Uromodulin [100], Bicarbonat [96]
<b>T50-verkürzend</b>	Phosphat [95, 97], CRP [95, 97], HbA1c [101], Gesamtcalcium [95, 96], PTH [96], 1,25 (OH) <sub>2</sub> D [96], 25(OH)D [96]

**Tabelle 1.4.1 Einflussfaktoren auf die Verkalkungsneigung im Serum (T50) in der Literatur**

Darstellung der gängigsten beschriebenen biochemischen Einflussfaktoren auf T50 (Stand März 2024) mit entsprechender Quellenangabe in Klammern. Die Unterteilung erfolgt in T50-verlängernd und T50-verkürzend. Die Eine Verlängerung von T50 spiegelt dabei eine geringere Verkalkungsneigung wider, während eine Verkürzung von T50 eine höhere Verkalkungsneigung darstellt. Die Untersuchung erfolgte innerhalb verschiedener Populationen, an CKD-Patienten ohne dialysepflichtigkeit [95, 96], Dialysepatienten [97], in Vitro [98-100] und Patienten mit Diabetes Mellitus [101]. CRP= C-reaktives Protein, HbA1c= Hämoglobin A1c, PTH= Parathormon, 1,25 (OH)<sub>2</sub> D = 1,25 Dihydroxy-Vitamin D, 25(OH)D= 25-Hydroxy-Vitamin D, CKD= Chronische Nierenerkrankung

### **1.5 Kardiovaskuläres Risiko und T50-Wert**

Der Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Ereignissen, kardiovaskulärer Mortalität sowie Gesamtmortalität und T50 wurde bereits in unterschiedlichen Studienpopulationen untersucht [95, 102-105]. Im Rahmen der Studien wurde ebenfalls die Unabhängigkeit von T50 von bisher etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren (bspw. Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck, Raucherstatus) betrachtet.

Innerhalb der PREVEND-Studie wurde T50 bei insgesamt 6231 Teilnehmern T50 innerhalb der Allgemeinbevölkerung analysiert [103]. Dabei zeigte sich im Mittel ein T50-Wert von 329 ( $\pm 58$ ) Minuten. Es konnte zudem ein Zusammenhang kardiovaskulärer Mortalität und niedrigeren T50-Werten gezeigt werden. Als kardiovaskuläre Mortalität wurde der Tod in Folge von Myokardinfarkt, Koronarer Herzkrankheit (KHK) oder Koronarintervention sowie eines Schlaganfallereignisses gewertet. Eine Verringerung von T50 um 60 Minuten war mit einem Anstieg des Risikos für kardiovaskuläre Mortalität um 22% assoziiert, unabhängig von traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren [103]. Auch innerhalb von Risikopopulationen wurde der Zusammenhang von T50 und kardiovaskulärer Mortalität untersucht. Die Mehrzahl von Untersuchungen bezieht sich dabei auf Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) mit oder ohne Hämodialyse. Diese Patientenpopulationen weisen, ebenfalls wie PHA-Patienten, ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und vermehrte Gefäßverkalkung auf [106, 107]. Innerhalb der Population von CKD-Patienten zeigte sich bei der Untersuchung von 3404 Probanden ein Mittelwert von 313 ( $\pm 79$ ) Minuten, etwas unterhalb der Allgemeinbevölkerung [104]. Pro Verringerung von T50 um 79 Minuten wurde ein Anstieg des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Schlaganfallereignis um 14% beobachtet, jedoch verblieb das Ergebnis nach Adjustierung mittels geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) und Proteinurie nicht signifikant [104]. Bei der Untersuchung von 2785 Hämodialyspatienten innerhalb der EVOLVE-Studie lag der Mittelwert von T50 mit 215 ( $\pm 84$  Minuten) deutlich unterhalb der Allgemeinbevölkerung [102]. Innerhalb dieser Untersuchung war ein Abfall von T50 um je 84 Minuten mit einem Anstieg des Risikos für einen Myokardinfarkt um 38%, für ein peripheres Gefäßereignis um 22% und der Gesamtmortalität um 10% assoziiert. Auch nach Berücksichtigung potenzieller *Confounder* in Form der bereits etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren konnte T50 als eigenständiger Einflussfaktor identifiziert, werden [102].

Somit zeigte sich bisher sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch in Risikofaktoren T50 als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse bzw. Mortalität sowie für die Gesamtmortalität, teils unabhängig von bereits etablierten Risikofaktoren. Niedrigere T50-Werte waren hierbei mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität und vermehrten kardiovaskulären Ereignissen assoziiert [102-104].

### **1.6 Ziele der Arbeit**

Die Gefäßverkalkung scheint eine mögliche Erklärung für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko beim PHA zu sein. Der T50-Wert, der die Verkalkungsneigung des Blutserums widerspiegelt und in anderen Risikopopulationen bereits als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor etabliert werden konnte [102] [108], wurde bisher noch nicht bei PHA-Patienten untersucht. Ziel der Arbeit war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen Verkalkungsneigung, tatsächlicher Gefäßverkalkung und kardiovaskulären Risiko bei PHA-Patienten zu untersuchen. Zudem sollte herausgearbeitet werden, ob die adäquate Therapie des PHA auf die Verkalkungsneigung und das kardiovaskuläre Risiko einen Einfluss nimmt. Somit wurden insbesondere folgende Fragestellungen untersucht:

1. Besteht eine Assoziation zwischen Aldosteron bzw. ARQ, T50, dem kardiovaskulären Risiko und der tatsächlichen Gefäßverkalkung bei PHA-Patienten?
2. Gibt es einen signifikanten Unterschied der T50-Werte zwischen nicht therapierten PHA- und RH-Patienten?
3. Nimmt die Leitliniengerechte Therapie des PHA und der RH positiven Einfluss auf die T50-Werte bei PHA- und RH-Patienten?

Zu diesem Zwecke wurden vorliegende Daten über die T50-Messung von PHA-Patienten vor und nach Therapie mit AAE und MRA ausgewertet. Um herauszuarbeiten, ob die Verkalkungsneigung bei PHA-Patienten genauso wie das kardiovaskuläre Risiko gegenüber RH-Patienten mit selbigen Blutdruckwerten erhöht ist, wurden auch T50-Werte von RH-Patienten vor und nach Therapie mit Renaler Denervation (RDN) analysiert. Um das kardiovaskuläre Risiko zu eruieren, wurden gängige *Score*-Systeme verwendet, die einen Risikowert berechnen. Zudem wurden die T50-Werte hinsichtlich möglicher laborchemischer und epidemiologischer Einflussfaktoren ausgewertet, um ggfs. einen möglichen steuerbaren Risikofaktor herauszufinden. Zur Korrelation der Verkalkungsneigung und der tatsächlichen Gefäßverkalkung wurde die Verkalkung der Aorta Abdominalis im nativen CT bei PHA-Patienten quantifiziert und mit T50 verglichen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Studienpopulation

Ausgewertet wurden retrospektiv die Daten von 56 PHA-Patienten und 28 RH-Patienten. Dabei waren die PHA-Patienten Teil der deutschen Conn-Register-Studie und ENSAT-Studie (Register und Biobank des *European Network for the Study of Adrenal Tumours*) (Studiennummer 3027/3919) und die RH-Patienten Teil der Multizenterstudie SIMPLICITY HTN-2 sowie des *Medtronic German Renal DEnerVATion (Great) Simplicity Registry* (Studiennummer 3262/3848) des klinischen Studienzentrum Nephrologie Düsseldorf. Alle Patienten wurden ausführlich aufgeklärt und haben schriftlich in Studiendurchführung und Datenauswertung und Datenverwendung eingewilligt. Die Studiendurchführung wurde zuvor durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bewilligt. Ein positives Ethikvotum liegt unter der Nummer 3027/3919 (Conn-Register/ENSAT) und 3262/3848 (SIMPLICITY HTN-2/*Great Simplicity Registry*).

Die Diagnostik und Therapie des PHA und der RH erfolgte in der Klinik für Nephrologie der Universitätsklinik Düsseldorf im Rahmen der Patientenversorgung und war zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Rahmen dieser Arbeit bereits abgeschlossen. Sowohl bei PHA- als auch bei RH-Patienten wurde bei Erstvorstellung ein Screening auf sekundäre Ursachen einer Hypertonie durchgeführt. Das Screening erfolgte nach zum Vorstellungszeitpunkt aktuellen Leitlinien der ESC/ESH aus dem Jahre 2018 [109] und umfasste Screeningmaßnahmen hinsichtlich der häufigsten Ursachen einer sekundären Hypertonie im Erwachsenenalter: renoparenchymatöse Erkrankungen (Serum Kreatinin, eGFR, Urinstatus), renovaskuläre Erkrankungen (Duplexsonographie der Nierenarterie), Primärer Hyperaldosteronismus (ARQ), Hypercortisolismus (Cortisolkonzentration im Serum am Morgen) Phäochromozytom (Metanephrine und Normetanephrine im Serum), Hyperthyreose (TSH im Serum) sowie obstruktives Schlafapnoesyndrom (Polysomnographie). Zum Zeitpunkt der Laboruntersuchungen im Rahmen des Screenings auf PHA nahmen die PHA-Patienten keine Medikamente ein, bei denen ein Einfluss auf den ARQ bekannt ist [44]. Das Serumkalium lag zum Zeitpunkt der Untersuchungen mit 3.5-4.5 mmol/l im laborspezifischen Normbereich. Bei negativem Screening auf sekundäre Ursachen und hypertensiven Blutdruckwerten in einer 24-Stunden-Blutdruckmessung unter dreifach antihypertensiver Therapie bei wurden die arterielle Hypertonie nach Definition der

ESC/ESH als resistente Hypertonie klassifiziert [109]. Die Patienten wurden als RH-Patienten definiert. Die Therapie erfolgte mittels RDN.

Zeigte sich im Screening ein Aldosteron-Renin-Quotient von 20 oder mehr wurde die Diagnostik gemäß den Guidelines der Endocrine Society zur Diagnostik und Management des PHA aus dem Jahre 2016 [44] fortgeführt. Als Bestätigungstest wurde der Kochsalzbelastungstest eingesetzt. Zeigte sich nach Gabe von zwei Liter Kochsalz nach vier Stunden ein Abfall des Serumaldosterons um  $<50\%$  oder eine Aldosteronkonzentration über 10 ng/dl, wurde Diagnose eines PHA gestellt. Patienten mit bestätigtem PHA wurden im Rahmen der Arbeit als PHA-Patienten klassifiziert. Nach Bestätigung des PHA erfolgte eine Lateralisationsdiagnostik mittels Bildgebung des Abdomens (Nativ-CT oder Magnetresonanztomographie (MRT)) sowie der sNNVBE zur funktionellen Lokalisationsbestimmung. Bei PHA-Patienten ohne Raumforderung der Nebennieren in der Bildgebung und ohne Lateralisierung der Aldosteronproduktion in der sNNVBE wurde die Diagnose einer BLH gestellt. Die PHA-Patienten mit der Diagnose BLH wurden anschließend mittels MRA therapiert. Bei den PHA-Patienten mit Nachweis eines unilateralen Aldosteronexzesses in der NNVBE wurden bei Nachweis eines Adenoms der ipsilateralen Nebenniere im CT die Diagnose eines APA gestellt. Zeigte sich bei unilateralen Aldosteronexzess in der NNVBE kein Adenom in der Bildgebung, wurde dies als ULH klassifiziert. In beiden Fällen wurde eine AAE empfohlen. Bei Einverständnis des Patienten wurde eine AAE durchgeführt und die Diagnose eines APA oder einer ULH histologisch gesichert. Entschied sich der Patient gegen die AAE, wurde eine Therapie mittels MRA eingeleitet. Die PHA-Patienten, auf die die Kriterien einer APA, ULH oder BLH nicht zutreffen wurden in die Gruppe nicht klassifizierter PHA eingeteilt.

## **2.2. Erhebung der Labordaten und epidemiologischen Daten**

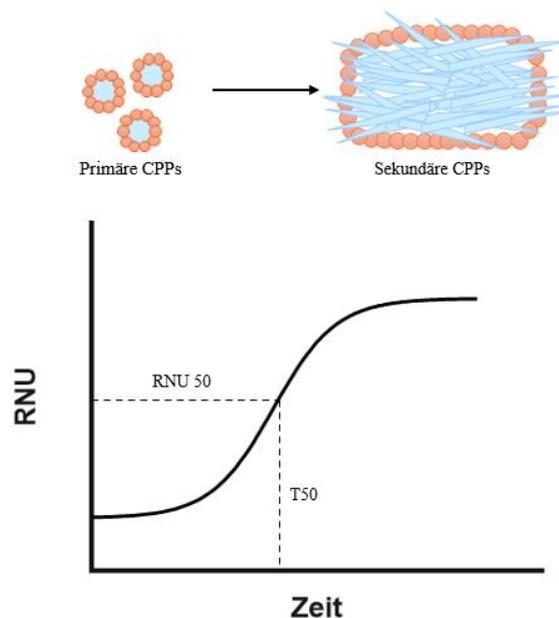
Im Rahmen dieser Arbeit wurden die bereits vorliegenden Laborparameter systematisch aufgearbeitet und im Hinblick auf die Fragestellung analysiert. Die Datenauswertung betrachtet in beiden Patientengruppen zwei Zeitpunkten, diese wurden als Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2 definiert. Zeitpunkt 1 lag vor der Therapie im Rahmen eines stationären Aufenthaltes, bei den PHA-Patienten vor sNNVBE, bei den RH-Patienten vor RDN. Zeitpunkt 2 umfasst die klinische Studienvisite im ambulanten Setting nach Intervention zur Evaluation des Therapieerfolges, bei den PHA-Patienten im Median 403 (277-527) Tage nach Zeitpunkt 1, bei den RH-Patienten im Median 389 (279-640) Tage nach Zeitpunkt 1.

Ausgewählt zur Analyse wurden Parameter, die bei PHA-Patienten oftmals krankheitstypische Veränderungen zeigen (Aldosteron, Renin, ARQ, Natrium, Kalium sowie die eGFR) [110]. Zudem wurden Variablen wie Calcium, Phosphat, Albumin, Magnesium, Parathormon (PTH), Phosphat ausgewählt, für die in der Literatur ein Einfluss auf T50-beschrieben wurde (siehe Tabelle 1.4.1) [95-98]. Darüber hinaus wurden Parameter des Lipoproteinstoffwechsels, *High Density Lipoprotein* (HDL) sowie Triglyceride (TAG), die in der Entstehung von Atherosklerose eine protektive bzw. induzierende Rolle einnehmen, ausgewählt [111, 112]. Die eGFR wurde nach CKD-EPI berechnet. Die Bestimmung der biochemischen Parameter erfolgte im klinikeigenen Labor, Aldosteron, Renin und ARQ wurden durch das Labor Dr. Limbach (Heidelberg) bestimmt. Die epidemiologischen Parameter und kardiovaskulären Ereignisse wurden anhand im elektronischen Dokumentationssystem vorhandener Befunde und der regulär stattfindenden Studienvisiten eruiert. Im Rahmen der Studienvisiten wurden Blutdruckwerte erhoben, diese wurden leitliniengerecht aus jeweils drei Einzelmessungen des Blutdrucks gemittelt.

### **2.3. T50**

Zur Evaluation der Verkalkungsneigung im Blutserum wurden die Ergebnisse von T50-Messungen von Serumblutproben der PHA- und RH-Patienten ausgewertet. T50 bezeichnet die halbe Zeit zwischen Entstehung von primären CPPs bis zur spontanen Konversion zu sekundären CPPs [92]. Die Formierung von primären CPPs stellt eine Art intrinsischen Schutzmechanismus vor Gefäßverkalkung dar. Nach Aufsättigung des Blutserums mit Calcium und Phosphat bilden sich nämlich zunächst keine Hydroxylapatitkristalle, stattdessen entstehen primäre CPPs aus. Primäre CPPs sind kolloidale Nanopartikel die einen Kern als Calcium und Phosphat enthalten. Für primären CPPs wurde bisher keine gefäßschädigende Wirkung beschrieben [88]. Einige Zeit nach Formierung der primären CPPs kommt es zur spontanen Konversion zu sekundären CPPs. Diese haben eine eher kristalline Struktur und unterscheiden sich in Zusammensetzung und Morphologie. Sekundäre CPPs induzieren zudem die osteogene Differenzierung von glatten Gefäßmuskelzellen und wirken somit verkalkungsfördernd [88] [81] [94]. Die Zeit zwischen Ausbildung von primären CPPs und sekundären CPPs bildet somit die individuelle Verkalkungsneigung ab. Mittels 2012 von Pasch et. Al veröffentlichten Essay [92] kann die Transformation von primären zu sekundären CPPs gemessen werden. Dabei werden sich die unterschiedliche Morphologie und damit die unterschiedlichen Eigenschaften der

Lichtbrechung zu Nutzen gemacht. Mittels Nephelometrie kann die Umwandlung von primären zu sekundären CPPs sichtbar gemacht werden [92]



**Abb. 2.3.1 Schematische Darstellung von primären und sekundären CPPs (Calciprotein-Partikel) sowie des Testprinzips der T50-Messung**

Nach der Sättigung von Blutserum mit Calcium und Phosphat bilden sich zunächst primäre CPPs, für die keine gefäßschädigende Wirkung bekannt ist. Primäre CPPs sind kolloidale Nanopartikel (< 100 nm) mit einem Kern aus Calcium und Phosphat. Im Verlauf kommt es zur spontanen Transformation zu sekundären CPPs die größer sind (>100 nm) und eine kristalline Struktur aufweisen. Sekundäre CPPs induzieren die osteogene Transformation von glatten Gefäßmuskeln und fördern somit die Gefäßverkalkung. Aufgrund der unterschiedlichen Morphologie und somit unterschiedlichen Lichtbrechungseigenschaften lässt sich die Transformation von primären zu sekundären CPPs durch den zeitlichen Verlauf der Streulichtintensität (Nephelometrie) visualisieren. Die Lichtstreuung wird dabei in relativen Nephelometrie-Units (RNU) angegeben. Als T50 definiert ist dabei die halbe Zeit vom Auftreten von primären CPPs bis zur spontanen Konversion zu sekundären CPPs. Dies entspricht der Hälfte der maximalen relativen Nephelometrie-Units (RNU 50). Die Höhe von T50 spiegelt die Verkalkungsneigung des Blutserums wider. CPPs= Calciprotein-Partikel, RNU= relative Nephelometrie-Units Abb. In Anlehnung an: Figure 5 aus Pasch, A., et al., Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. J Am Soc Nephrol, 2012. 23(10): p. 1744-52

Die verwendeten Blutproben der PHA- und RH-Patienten wurden zuvor mittels venöser Blutentnahme in ein Serumröhrchen entnommen und bei 3000 rpm bei Raumtemperatur zentrifugiert. Im Anschluss wurden die Blutproben bei -80°C gelagert. Die Serumproben

wurden freundlicherweise im Labor der Caliscon AG von Herrn Prof. Andreas Pasch in Bienne gemessen. Der Versand erfolgte ebenfalls gekühlt auf Trockeneis. Im Rahmen der Arbeit erfolgte die Auswertung der bereits vorliegenden Messdaten.

#### **2.4. ACSVD-Score**

Der *Atherosclerotic cardiovascular disease Score* (ACSVD-Score) wurde gemäß den *Guidelines der American College of Cardiology/American Heart Association Task-Force* aus dem Jahre 2013 berechnet [113]. Die Angabe des ACSVD-Scores erfolgt in % und ermittelt das 10-Jahres-Risiko erstmals ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden oder daran zu versterben. Als kardiovaskuläres Ereignis wurden Myokardinfarkt, KHK mit perkutaner Koronarintervention (PCI), ischämischer Schlaganfall oder das Versterben an einer der genannten Ereignisse gewertet. Als Parameter wurden Alter, Geschlecht, Ethnie, Gesamt-Cholesterin, HDL, systolischer und diastolischer Blutdruck, die Notwendigkeit einer antihypertensiven Medikation, Raucherstatus sowie das Vorhandensein eines Diabetes mellitus miteinbezogen. Da der ACSVD-Score lediglich für die Altersgruppe zwischen 20 und 79 Jahren etabliert ist, wurden alle Patienten außerhalb dieser Altersgruppe von der Berechnung ausgeschlossen. Zudem schließt der ACSVD-Score ausschließlich festgesetzte Referenzbereiche der einzelnen Parameter mit ein (Gesamtcholesterin: 130-320 mg/dl, HDL-Cholesterin: 20-100 mg/dl, systolischer Blutdruck 90-200 mmHg, diastolischer Blutdruck 30-140 mmHg) [113]. Patienten mit Werten außerhalb dieses Bereiches wurden von den Berechnungen ausgeschlossen. Für Patienten mit einem kardiovaskulären Ereignis in der Vorgeschichte ist der ACSVD-Score ebenfalls nicht validiert. Während der Analyse erfolgte eine Einteilung der Patienten in zwei Risikogruppen anhand des ACSVD-Scores. Bei ACSVD-Score-Werten  $< 7.5\%$  wurden die Patienten der Gruppe mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko zugeteilt. Lag der ACSVD-Score bei  $7.5\%$  oder höher, erfolgte die Einteilung in die Gruppe mit intermediär bis hohem kardiovaskulärem Risiko.

#### **2.5. Kalklast der Aorta Abdominalis**

Die Evaluation der Kalklast erfolgte bei den PHA-Patienten anhand der zur Lateralisationsdiagnostik zu Zeitpunkt 1 durchgeführten nativen computertomographischen Bildgebung des Abdomens. Betrachtet wurde die Aorta abdominalis zwischen Durchtritt durch das Diaphragma und der Aortenbifurkation. CT-Aufnahmen, die diesen Bereich nur unvollständig abbildeten, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die Auswertung erfolgte

mittels *Calcium-Scoring-Software* von Syngo.via (Siemens Healthineers). Das Verfahren kommt klinisch zur Evaluation koronarer Verkalkung zum Einsatz [114, 115]. Makroskopisch in der Bildgebung sichtbare Läsionen wurden identifiziert und manuell markiert. Ab einem Grenzwert von 130 Hounsfield-Einheiten (HE) und einer Größe von 1 mm<sup>2</sup> werden die markierten Läsionen als Verkalkung gewertet. Zur Bestimmung des Agatston-Scores wurde anhand der höchsten HE der Markierten Läsion zunächst ein *Score*-Wert für die jeweilige Läsion bestimmt (HE 130-190: 1, HE 200-299: 2, HE 300-399: 3, HE  $\geq$ 400 4) und mit der Größe multipliziert [115]. Die Berechnung erfolgte automatisiert durch die *Calcium-Scoring-Software*. Die Auswertung der CT-Aufnahmen erfolgte verblindet. Parallel wurden alle CT-Aufnahmen zur Überprüfung der Methodik durch einen Facharzt der Radiologie erneut ausgewertet. Abweichungen von  $\geq$  5% wurden aus der Analyse ausgeschlossen, Abweichungen von  $<$ 5% gemittelt.

## 2.6. Statistik

Die statistische Analyse wurde mittels SPSS-Version 28.0.0.0 und Graphpad Prism Version 8.0.2 durchgeführt. Normalverteilung wurde mittels Histogramms und Shapiro-Wilk-Test geprüft. Stetige Daten wurden bei Normalverteilung als Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung) angegeben, lag keine Normalverteilung vor als Median (Interquartilsabstand Q1-Q3). Nominale Daten wurden als Anzahl (Prozent) aufgeführt. Vergleiche zwischen zwei Gruppen wurden für normalverteilte Variablen mittels zweiseitige t-Test durchgeführt. Für nicht-normalverteilte Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test als nichtparametrisches Verfahren eingesetzt. Nominale Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Lineare Zusammenhänge wurden mittels Pearson-Produkt-Moment Korrelationen untersucht. Für Rangkorrelationen wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho eingesetzt. Um Einflussfaktoren auf T50 zu untersuchen, wurden zunächst univariate Regressionsanalysen durchgeführt. Bei bestehender Heteroskedastizität wurde alternativ die Regression der kleinsten Quadrate (WLS-Regression) verwendet. Die Variablen, die in der univariaten Regressionsanalyse einen signifikanten Einfluss zeigten, wurden in multivariate Regressionsmodelle übernommen. Die Testgütekriterien und der *Cut-off*-Wert zur Erkennung von Patienten mit moderater bis hoher Gefäßverkalkung anhand von T50 wurden mittels *receiver-operating-characteristics* (ROC-Kurve) und Youden-Index ermittelt. Bei den verwendeten statistischen Verfahren wurden Ergebnisse mit einem p-Wert kleiner 0.05 als signifikant gewertet. Die Abbildungen wurden mit Graphpad Prism (Version 8.0.2) und Microsoft Power-Point (Version 2505) erstellt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Patienten-Charakteristika

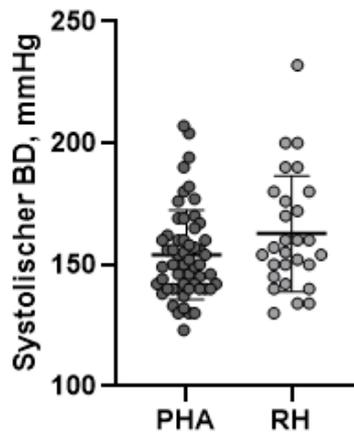
Die Studienpopulation bestand aus 56 PHA-Patienten und 28 RH-Patienten. Die Daten von zwei Zeitpunkten wurden ausgewertet, wobei Zeitpunkt 1 vor und Zeitpunkt 2 nach Therapie lagen. Die durchgeführte Therapie erfolgte bei den PHA-Patienten mittels AAE oder MRA bei den RH-Patienten mittels RDN. Alle 56 PHA-Patienten wurden zu Zeitpunkt 1 betrachtet. Von 22 PHA-Patienten und allen 28 RH-Patienten lagen zu beiden Zeitpunkten Daten vor. Um die Gruppen der PHA- und RH-Patienten zu charakterisieren, wurden zunächst Basisparameter und epidemiologische Daten zu Zeitpunkt 1 untersucht und verglichen (Tabelle 3.1.1). Im Mittel waren die PHA-Patienten 52.99 ( $\pm 11.25$ ) Jahre alt, während die RH-Patienten im Mittel 58.04 ( $\pm 12.37$ ) Jahre alt waren ( $p=0.894$ ). 36/56 (64.30%) der PHA-Patienten und 18/28 (64.29%) der RH-Patienten waren Männer. Somit bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechterverteilung ( $p=1.000$ ). 30/56 (53.60%) der PHA-Patienten hatten ein APA oder eine ULH als Diagnose, 23/56 (41.10%) PHA-Patienten eine BLH. Bei 3/56 (5.40%) Patienten konnte der PHA nicht weiter klassifiziert werden. Bei allen 28 RH-Patienten bestand die Diagnose RH (100%). Als nächstes wurde die Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren in die Studiengruppen untersucht. In der Gruppe der PHA-Patienten fanden sich 9/56 (16.10%) Diabetiker, in der Gruppe der RH-Patienten 13/28 (46.40%). Dementsprechend war der Anteil an Diabetikern in der RH-Gruppe signifikant höher als in der PHA-Gruppe ( $p=0.007$ ). Der Anteil an Rauchern unterschied sich mit 7/56 (12.50%) PHA-Patienten und 3/28 RH-Patienten (10.70%) nicht signifikant ( $p=0.769$ ). Bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse haben 3/56 (5.40%) PHA-Patienten und 4/28 (14.30%) RH-Patienten bereits einen Myokardinfarkt erlitten, wobei kein signifikanter Unterschied bestand ( $p=0.215$ ). Hinsichtlich der Schlaganfallereignisse (Apoplex oder transitorisch ischämische Attacke) in der Anamnese zeigte sich mit 1/56 (1.80%) PHA-Patient und 7/28 (25.0%) RH-Patienten ein deutlicher höherer Anteil in der RH-Gruppe ( $p=0.002$ ). Eine KHK mit stattgehabten PCI fanden sich bei 4/56 (7.10%) der PHA-Patienten und 8/28 (28.60%) RH-Patienten in der Vorgeschichte. Somit überwogen die PCIs bei den RH-Patienten ebenfalls signifikant ( $p=0.017$ ). Der Anteil an Bypass-Operationen in der Anamnese unterschied sich mit 0/56 (0.00%) PHA-Patienten und 1/28 RH-Patienten (3.6%) nicht signifikant ( $p=0.337$ ).

	PHA (n=53)	RH (n=28)	p-Wert
<b>Allgemeines</b>			
Alter, y	52.99 (±11.25)	58.04 ±12.37	0.894
Männliches Geschlecht, n (%)	36 (64.30%)	18 (64.29%)	1.000
<b>Diagnose</b>			
APA/ULH, n (%)	30 (53.60%)	0 (0.00%)	<0.001*
BLH, n (%)	23 (41.10%)	0 (0.00%)	<0.001*
PHA nicht klassifiziert, n (%)	3 (5.40%)	0 (0.00%)	<0.001*
RH, n (%)	0 (0.00%)	28 (100%)	<0.001*
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>			
Diabetes mellitus, n (%)	9 (16.10%)	13 (46.40%)	0.007*
Raucher, n (%)	7 (12.50%)	3 (10.70%)	0.769
<b>Kardiovaskuläre Ereignisse</b>			
Z.n. Myokardinfarkt, n (%)	3 (5,40%)	4 (14.30%)	0.215
Z.n. Schlaganfallereignis, n (%)	1 (1.90%)	7 (25.00%)	0.002*
Z.n. PCI, n (%)	4 (7.50%)	8 (28.60%)	0.017*
Z.n. Bypass, n (%)	0 (0.00%)	1 (3.60%)	0.337

**Tabelle 3.1.1 Epidemiologische Daten von PHA-Patienten (n=56) und RH-Patienten (n=28) zum Zeitpunkt 1/Start der Studie.**

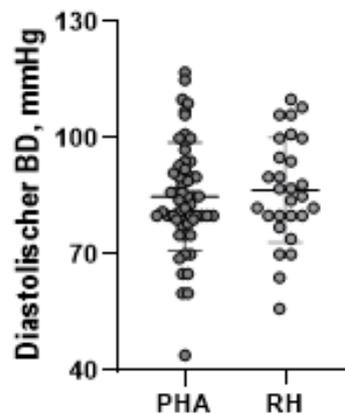
PHA= Primärer Hyperaldosteronismus, RH= Therapierefraktäre Hypertonie, RDN= Renale Denervation, APA= Autonom produzierendes Adenom, ULH= Unilaterale Hyperplasie, BLH= Bilaterale Hyperplasie, Z.n.= Zustand nach, Schlaganfallereignis= Apoplex oder transitorisch ischämische Attacke, PCI= Perkutane Koronarintervention bei koronarer Herzkrankheit, \*signifikanter Unterschied zwischen PHA- und RH-Gruppe im Chi-quadrat-Test oder T-Test zum Signifikanzniveau 0.05

Im nächsten Schritt wurde der Blutdruck der PHA- und RH-Patienten zu Zeitpunkt 1 betrachtet und verglichen. Der systolische Blutdruck lag bei den PHA-Patienten im Mittel bei 154.05 (±18.34) mmHg, bei den RH-Patienten bei 162.74 (±23.834) mmHg (Abb. 3.1.1) Der diastolische Blutdruck der PHA-Patienten betrug im Mittel 84.95 (±13.950) mmHg, bei den RH-Patienten lag der Mittelwert bei 86.65 (±13.513) mmHg (Abb.3.3.2). Dabei fanden sich hinsichtlich systolischen und diastolischen Blutdrucks keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den PHA- und RH-Patienten (systolischer Blutdruck p=0.068, diastolischer Blutdruck p=0.594).



**Abb. 3.1.1 Punktauftragung zur Darstellung der Mittelwerte der systolischen Blutdruckwerte von PHA-Patienten (n=56) und RH-Patienten (n=28) zu Zeitpunkt 1/Start der Studie**

Der systolische Blutdruck lag bei den PHA-Patienten im Mittel bei 154.05 ( $\pm 18.34$ ) mmHg, bei den RH-Patienten bei 162.74 ( $\pm 23.834$ ) mmHg. Der mittlere Unterschied war dabei nicht signifikant ( $p > 0.05$ ). PHA= Primärer Hyperaldosteronismus, RH= Therapierefraktäre Hypertonie



**Abb. 3.1.2 Punktauftragung zur Darstellung der Mittelwerte der diastolischen Blutdruckwerte von PHA-Patienten (n=56) und RH-Patienten (n=28) zu Zeitpunkt 1/Start der Studie**

Der diastolische Blutdruck lag bei den PHA-Patienten im Mittel bei 86.65 ( $\pm 13.513$ ) mmHg, bei den RH-Patienten lag der Mittelwert bei 86.65 ( $\pm 13.513$ ) mmHg. Der mittlere Unterschied war dabei nicht signifikant ( $p > 0.05$ ). PHA= Primärer Hyperaldosteronismus, RH= Therapierefraktäre Hypertonie

Zudem wurden mehrere Laborparameter der PHA- und RH-Patienten zu Zeitpunkt 1 betrachtet und verglichen. (Tabelle 3.1.1). Im Median lagen Aldosteron und ARQ mit Werten von 184.00 (115.81-226.19) ng/l und 84.05 (51.87-125.52) bei den PHA-Patienten signifikant höher als bei den RH-Patienten (Aldosteron  $p < 0.001$ , ARQ  $p < 0.001$ ). Bezüglich des Renins fand sich ein inverser Zusammenhang mit einem deutlich niedrigeren Median von 2.00 (1.20-2.75) pg/ml bei den PHA-Patienten ( $p < 0.001$ ). Die Kaliumwerte der PHA-Patienten waren mit einem Mittelwert von 3.63 ( $\pm 0.46$ ) mmol/l verglichen mit im Mittel 4.1 ( $\pm 0.56$ ) mmol/l bei den RH-Patienten signifikant niedriger ( $p < 0.001$ ). Bei den übrigen untersuchten Variablen fand sich kein Unterschied zwischen PHA- und RH-Patienten (vgl. Tabelle 3.1.2,  $p > 0.05$ ).

	<b>PHA (n=56)</b>	<b>RH (n=28)</b>	<b>p-Wert</b>
Aldosteron, ng/l	184.00 (115.81-226.19)	99.00(42.00-148.00)	<0.001
Renin, pg/ml	2.00 (1.20-2.75)	11.00 (4.43-69.50)	<0.001*
ARQ	84.05 (51.87-125.52)	4.60 (0.92-22.86)	<0.001*
Kreatinin, mg/dl	0.92 $\pm$ 0.28	1.25 $\pm$ 0.86	0.068
eGfR, ml/min/1.73 m <sup>3</sup>	85.17 $\pm$ 16.56	74.14 $\pm$ 30.61	0.084
Calcium, mmol/l	2.31 $\pm$ 0.13	2.30 $\pm$ 0.11	0.726
Phosphat, mmol/l	0.94 $\pm$ 0.19	1.03 $\pm$ 0.18	0.073
Magnesium, mmol/l	0.83 $\pm$ 0.09	0.87 $\pm$ 0.08	0.093
Kalium, mmol/l	3.63 $\pm$ 0.46	4.10 $\pm$ 0.56	<0.001*
TAG, mg/dl	139.24 $\pm$ 71.55	159.12 $\pm$ 88.99	0.286
Cholesterol, mg/dl	190.61 $\pm$ 38.38	197.71 $\pm$ 49.33	0.474
HDL, mg/dl	50.50 (39.75-66.25)	45.00 (36.75-57.00)	0.216
Albumin, g/dl	4.38 $\pm$ 0.30	4.39 $\pm$ 0.45	0.933
T50, min	364.32 $\pm$ 63.40	381.5 $\pm$ 43.79	0.151

**Tabelle 3.1.2 Laborparameter von PHA-Patienten (n=56) und RH-Patienten (n=28) zu Zeitpunkt 1/Start der Studie**

Normalverteilte Daten werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben, nicht- normalverteilte Daten als Median (Q1-Q3). PHA= Primärer Hyperaldosteronismus, RH= Therapierefraktäre Hypertonie, RDN= Renale Denervation, ARQ= Aldosteron-Renin-Quotient, eGFR= Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, TAG= Triglyceride, HDL= *High Density Lipoprotein*. \*signifikanter Unterschied zwischen PHA- und RH-Gruppe im T-Test oder Man-Whitney-U-Test zum Signifikanzniveau 0.05.

Zur Untersuchung des kardiovaskulären Risikos wurde zu Zeitpunkt 1 der ASCVD-Score für das 10-Jahres Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses berechnet. Dies war bei 40-PHA-Patienten und 11 RH-Patienten möglich. 26/40-PHA-Patienten und 10/11 RH-

Patienten lagen mit einem ACSVD-Score von größer 7,5% innerhalb der Gruppe mit intermediären bis hohem Risiko. 14/40 PHA-Patienten und 1/11 RH-Patient gehörten zur Gruppe mit niedrigem Risiko. Im Median lag dabei der ACSVD-Score bei den PHA-Patienten bei 9.55 (5.25-16.45) %, bei den RH-Patienten bei 24.90 (17.50-29.90) %. Somit war der ACSVD-Score bei den RH-Patienten signifikant höher als bei den PHA-Patienten ( $p=0.001$ ).

### 3.2 Einflussfaktoren auf T50 vor Therapie

Zur Beurteilung der Verkalkungsneigung des Blutserums von PHA- und RH-Patienten wurden zunächst die T50-Werte zu Zeitpunkt 1 betrachtet und verglichen. Im Mittel betrug der T50-Wert bei den PHA-Patienten 364.32 ( $\pm 63.40$ ) Minuten, bei den RH-Patienten belief sich der Mittelwert auf 381.50 ( $\pm 64.15$ ) Minuten. Um mögliche Einflussfaktoren zu identifizieren, wurden zunächst univariate lineare Regressionsanalysen mit T50 zu Zeitpunkt 1 als abhängige Variable durchgeführt (Tabelle 3.2). Als unabhängige Variable wurden dabei epidemiologische Faktoren (Alter, Geschlecht), Elektrolytwerte (Calcium, Phosphat, Magnesium, Kalium), Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, eGFR), Parameter des Lipidstoffwechsels (HDL, TAG) Aldosteron und ARQ sowie die *Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score* Gruppe (ACSVDS-G) eingesetzt. Die ACSVDS-G bezieht sich auf den ASCVDS-Score, der zu Zeitpunkt 1 berechnet wurde und das 10-Jahres Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses beschreibt. Patienten mit ACSVDS-Score von bis zu 7.49% wurden dabei der ACSVDS-G mit niedrigem Risiko zugeordnet, ab 7.50% der ACSVDS-G mit intermediär bis hohem Risiko. Zum Zeitpunkt der Messung erfolgte bei den PHA-Patienten keine Einnahme von mit dem RAAS interferierender Medikation. Die Auswertung wurde sowohl für die Untergruppen PHA-Patienten (Tabelle 3.3.1) und RH-Patienten (Tabelle 3.3.2) als auch für die gesamten Gruppe (Tabelle 3.3.3) durchgeführt. Bei den PHA-Patienten war dabei ein niedriger ARQ mit hohen T50-Werten assoziiert (Tabelle 3.3.1, Abb. 3.1,  $r=-0.277$ ,  $p=0.039$ ). Bei den RH-Patienten zeigte sich ein entgegengesetzter Zusammenhang zwischen ARQ und T50 (Tabelle 3.3.2,  $r=0.397$ ,  $p=0.040$ ). Höhere T50-Werte gingen bei den RH-Patienten mit niedrigeren Phosphatspiegeln einher ( $r=-0.455$ ,  $p=0.020$ ). Darüber hinaus waren bei den RH-Patienten niedrigere T50-Werte mit niedrigerem HDL assoziiert (Tabelle 3.3.2,  $r=0.769$ ,  $p<0.001$ ). Innerhalb der gesamten Gruppe zeigte sich dieser Zusammenhang ebenfalls (Tabelle 3.3.3  $r=0.483$ ,  $p<0.001$ ). Die Zugehörigkeit zur ASCVD-Gruppe mit intermediär bis hohem Risiko war bei den PHA-

Patienten und innerhalb der gesamten Gruppe mit niedrigeren T50-Werten assoziiert (PHA: Tabelle 3.3.1,  $r=-0.392$ ,  $p=0.012$ ; Gesamte Gruppe: Tabelle 3.3.3,  $r= -0.312$ ,  $p= 0.026$ ).

Unabhängige Variable	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Beta	p-Wert
Alter	0.01	0.001	-0.777	0.754	-0.139	0.307
Geschlecht	0.01	-0.005	14.978	17.727	-0.114	0.402
Phosphat	0.05	0.034	-74.239	43.923	-0.228	0.097
Calcium	0.00	-0.016	23.322	66.959	0.047	0.729
Magnesium	0.00	-0.019	40.391	94.645	0.064	0.672
Kalium	0.03	0.019	-25.741	18.014	-0.191	0.159
Kreatinin	0.00	-0.018	6.647	35.356	0.026	0.852
eGFR	0.00	-0.019	-0.063	0.541	-0.016	0.908
HDL	0.07	0.052	0.731	0.382	0.266	0.062
Triglyceride	0.00	-0.017	-0.038	0.123	-0.306	0.761
<b>ACSVDS-G</b>	<b>0.15</b>	<b>0.131</b>	<b>-70.135</b>	<b>20.980</b>	<b>-0.392</b>	<b>0.012</b>
Aldosteron	0.01	-0.005	-0.095	0.112	-0.115	0.400
<b>ARQ</b>	<b>0.07</b>	<b>0.059</b>	<b>-0.265</b>	<b>0.125</b>	<b>-0.277</b>	<b>0.039</b>

**Tabelle 3.3.1 Univariate Regression des Zusammenhangs zwischen Verkalkungsneigung im Serum (T50, min) und laborchemischen sowie epidemiologischen Parametern bei PHA-Patienten (n=56)**

Darstellung zu Beginn des Beobachtungszeitraumes bei der Diagnosestellung. Die mit \* markierten Variablen zeigen einen signifikanten Einfluss auf T50 zum Signifikanzniveau  $p < 0.05$ . Einteilung in ACSVDS-G mit niedrigem oder intermediär bis hohem kardiovaskulären Risiko erfolgte anhand des ACSVD-Scores mit einem Cut-off-Wert von 7,5%. PHA=Primärer Hyperaldosteronismus, eGFR= geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, HDL= *High Density Lipoprotein*, ARQ= Aldosteron-Renin-Quotient, ACSVDS-G= *Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score* Gruppe, ACSVD-Score= *Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score*

<b>Unabhängige Variable</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>Korr. R<sup>2</sup></b>	<b>Regressionskoeffizient</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>Beta</b>	<b>p-Wert</b>
Alter	0.037	-0.002	0.685	0.699	0.192	0.337
Geschlecht	0.003	-0.035	-4.822	17.574	-0.054	0.786
<b>Phosphat</b>	<b>0.207</b>	<b>0.174</b>	<b>-102.952</b>	<b>41.183</b>	<b>-0.455</b>	<b>0.020</b>
Calcium	0.000	-0.040	1.931	84.289	0.005	0.982
Magnesium	0.010	-0.033	44.846	93.331	0.100	0.635
Kalium	0.079	0.113	-25.341	13.905	-0.337	0.080
Kreatinin	0.053	0.013	-10.240	8.839	-0.230	0.258
eGFR	0.031	-0.006	0.238	0.261	0.176	0.370
<b>HDL</b>	<b>0.592</b>	<b>0.575</b>	<b>0.528</b>	<b>0.090</b>	<b>0.769</b>	<b>&lt;0.001</b>
Triglyceride	0.005	-0.037	-0.035	0.125	-0.040	0.735
ACSVDS-G	0.019	-0.090	-10.200	24.316	-0.138	0.685
Aldosteron	0.090	0.054	0.214	0.136	0.300	0.128
<b>ARQ</b>	<b>0.158</b>	<b>0.124</b>	<b>0.563</b>	<b>0.260</b>	<b>0.397</b>	<b>0.040</b>

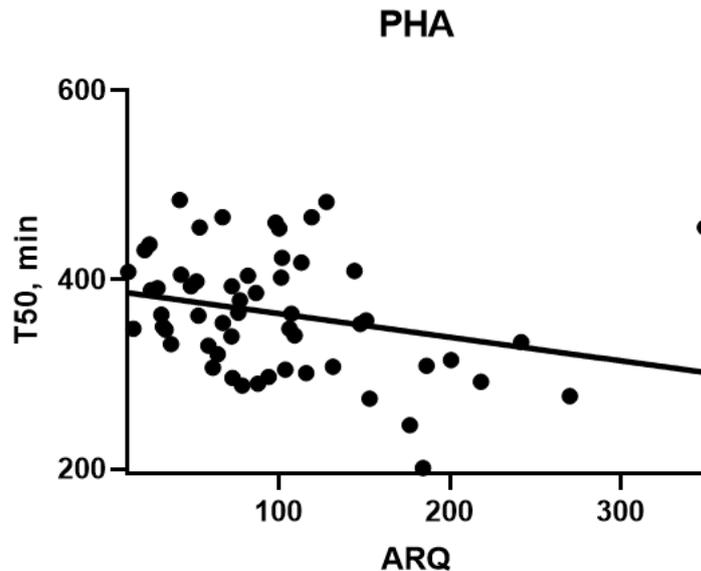
**Tabelle 3.3.2. Univariate Regression des Zusammenhangs zwischen Verkalkungsneigung im Serum (T50, min) und laborchemischen sowie epidemiologischen Parametern bei RH-Patienten (n=28)**

Darstellung zu Beginn des Beobachtungszeitraumes vor Intervention. \*= signifikanter Einfluss auf T50 zum Signifikanzniveau  $p < 0.05$ . Einteilung in ACSVDS-G mit niedrigem oder intermediär bis hohem kardiovaskuläres Risiko erfolgte anhand des ACSVD-Scores (ACSVD-Score= *Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score*) mit einem *Cut-off*-Wert von 7,5%. RH= Therapierefraktäre Hypertonie, eGFR= geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, HDL= *High Density Lipoprotein*, ARQ= Aldosteron-Renin-Quotient, ACSVDS-G= *Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score* Gruppe, ACSVD-Score= *Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score*)

Unabhängige Variable	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Beta	p-Wert
Alter	0.000	-0.012	-0.106	0.548	-0.022	0.847
Geschlecht	0.005	-0.007	8.378	13.234	0.070	0.528
Phosphat	0.042	0.029	-61.131	33.151	-0.204	0.069
Calcium	0.001	-0.011	15.606	53.562	0.032	0.772
Magnesium	0.006	-0.009	42.724	69.141	0.074	0.539
Kalium	0.023	0.011	-16.029	11.544	-0.152	0.169
Kreatinin	0.000	-0.012	-0.379	10.631	-0.004	0.972
eGFR	0.000	-0.012	-0.031	0.255	-0.014	0.903
<b>HDL</b>	<b>0.233</b>	<b>0.223</b>	<b>0.601</b>	<b>0.127</b>	<b>0.483</b>	<b>&lt;0.001</b>
Triglyceride	0.001	-0.012	-0.023	0.085	-0.031	0.787
<b>ACSVDS-G</b>	<b>0.097</b>	<b>0.079</b>	<b>-41.972</b>	<b>18.286</b>	<b>-0.312</b>	<b>0.026</b>
Aldosteron	0.010	-0.002	-0.073	0.080	-0.101	0.364
ARQ	0.031	0.019	-0.172	0.108	-0.175	0.114

**Tabelle 3.3.3 Univariate Regression des Zusammenhangs zwischen Verkalkungsneigung im Serum (T50, min) und laborchemischen sowie epidemiologischen Parametern bei PHA-Patienten (n=56) und RH-Patienten (n=28)**

Darstellung zu Beginn des Beobachtungszeitraumes vor Intervention. Die mit \* markierten Variablen zeigen einen signifikanten Einfluss auf T50 zum Signifikanzniveau  $p < 0.05$ . Einteilung in ACSVDS-G mit niedrigem oder intermediär bis hohem kardiovaskulären Risiko erfolgte anhand des ACSVD-Scores mit einem *Cut-off*-Wert von 7,5%. PHA= Primärer Hyperaldosteronismus, RH= Therapierefraktäre Hypertonie, eGFR= geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, HDL= *High Density Lipoprotein*, ARQ= Aldosteron-Renin-Quotient, ACSVDS-G= *Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score* Gruppe, ACSVD-Score= *Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score*



**Abb. 3.3.1 Streudiagramm, das die Beziehung zwischen T50 und ARQ mit Regressionslinie bei PHA-Patienten darstellt (n=56)**

Darstellung zu Beginn des betrachteten Zeitraumes vor Intervention. T50 spiegelt die Verkalkungsneigung des Blutserums wider. In der univariaten linearen Regression zeigte sich eine Assoziation zwischen hohem ARQ und niedrigem T50 ( $r=-0.277$ ,  $p=0.039$ ). Die lineare Regressionsgleichung lautet:  $T50= 390.31-0.265 *ARQ$ . ARQ erklärt 7.1% der Varianz von T50. PHA= Primärer Hyperaldosteronismus, ARQ= Aldosteron-Renin-Quotient

Die Variablen, die in der univariaten Regressionsanalyse einen signifikanten Zusammenhang zu T50 zeigten (Tabelle 3.3.1, Tabelle 3.3.2, Tabelle 3.3.3), wurden in ein multivariates Regressionsmodell übernommen (Tabelle 3.3.4). Innerhalb der gesamten Gruppe zeigte sich insgesamt ein signifikantes Modell mit den Variablen ACSVDS-G und HDL (Tabelle 3.3.4,  $p<0.001$ ), welches 30.40% der Varianz von T50, also der Streuung von T50 um den Mittelwert, erklärt (Korrigiertes  $R^2=0.273$ ). Dabei führt die Zugehörigkeit zur ACSVDS-G mit hohem bis intermediären Risiko weiterhin zu signifikant niedrigeren T50-Werten ( $r=-0.476$ ,  $p<0.001$ ). Bei den PHA-Patienten war das Modell mit den unabhängigen Variablen ACSVDS-G und ARQ ebenfalls statistisch signifikant (Tabelle 3.3.4,  $p<0.001$ ) und erklärt 30.30% der Varianz von T50 (Korrigiertes  $R^2=0.265$ ). Dabei sind ein höherer ARQ und die Zugehörigkeit zur ACSVDS-G mit hohem bis intermediärem Risiko jeweils mit signifikant niedrigeren T50-Werten assoziiert (ARQ:  $r=-0.498$ ,  $p=0.006$ , AVSCD-G:  $r=-0.362$ ,  $p=0.012$ ). Bei den RH-Patienten fand sich ebenfalls ein signifikantes Modell mit Phosphat, ARQ und HDL ( $p=0.039$ ), jedoch ohne signifikanten Einfluss der einzelnen Variablen (Phosphat:  $p=0.217$ , ARQ:  $p=0.050$ , HDL:  $p=0.127$ )

Modell	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Beta	p-Wert
<b>Gesamte Gruppe (n=84)</b>						
Modell	0.304	0.273				<0.001*
ACSVDS-G			-57.831	15.524	-	<0.001*
					0.476	
HDL			0.629	0.422	0.190	0.143
<b>PHA-Patienten (n=56)</b>						
Modell	0.303	0.265				<0.001*
ACSVDS-G			-49.472	18.472	-	0.012*
					0.362	
ARQ			-0.498	0.170	-	0.006*
					0.402	
<b>RH-Patienten (n=28)</b>						
Modell	0.350	0.247				0.039*
Phosphat			-69.132	54.102	-	0.217
					0.248	
ARQ			0.517	0.247	0.389	0.050
HDL			0.337	0.211	0.309	0.127

**Tabelle 3.3.4 Multiple lineare Regression des Zusammenhangs zwischen Verkalkungsneigung im Serum (T50) und laborchemischen und klinischen Parametern bei PHA-Patienten (n=56), RH-Patienten (n=28) und der gesamten Gruppe (n=84)**

Darstellung zu Beginn des Beobachtungszeitraumes vor Intervention. Die ausgewählten Variablen zeigten in der einfachen linearen Regression einen signifikanten Einfluss auf T50. Einteilung in ACSVDS-G mit niedrigem oder intermediär bis hohem kardiovaskulären Risiko erfolgte anhand des ACSVD-Scores mit einem Cut-off-Wert von 7,5%. PHA= primärer Hyperaldosteronismus, RH= Therapierefraktäre Hypertonie, HDL= High Density Lipoprotein, ARQ= Aldosteron-Renin-Quotient, ACSVDS-G= Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score Gruppe, Korr. R<sup>2</sup>= Korrigiertes R<sup>2</sup>, \*= signifikanter Einfluss auf T50 zum Signifikanzniveau p <0.05, ACSVD-Score= Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score

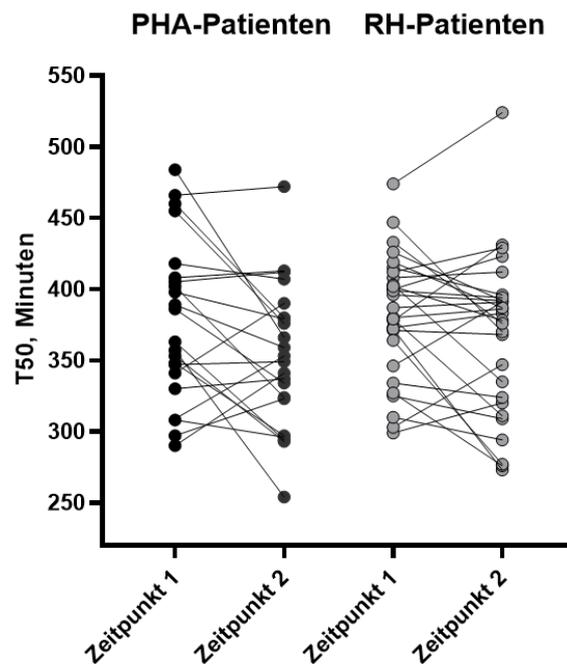
### 3.3 T50-Veränderungen im *Follow-up*

Zur Untersuchung eines möglichen Einflusses von Therapie auf die Verkalkungsneigung wurden die T50-Werte zu Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2 bei PHA- und RH-Patienten verglichen (Tabelle 3.3.1). Zwischen den Messungen lagen bei den PHA-Patienten im Median 403 (279-640) Tage, bei den RH-Patienten 389 (277-527) Tage. In die Auswertung mit einbezogen wurden Patienten mit Messergebnissen zu beiden Zeitpunkten (PHA: n=22, RH: n=28). Im Mittel betrug der T50-Wert bei den PHA-Patienten zu Zeitpunkt 1 377.90 ( $\pm 56.41$ ) Minuten und zu Zeitpunkt 2 352.23 ( $\pm 50.44$ ) Minuten. Somit zeigte sich bei den PHA-Patienten im Mittel eine signifikante Abnahme von T50 um 25.68 ( $\pm 49.63$ ) Minuten ( $p=0.024$ ). Bei den RH-Patienten lag der Mittelwert von T50 zu Zeitpunkt 1 bei 381.50 ( $\pm 43.79$ ) Minuten und zu Zeitpunkt 2 bei 367.46 ( $\pm 56.26$ ) Minuten. Sowohl zu Zeitpunkt 1 als auch zu Zeitpunkt 2 bestand im Mittel kein signifikanter Unterschied zwischen den T50-Werten der PHA- und RH-Patienten (Zeitpunkt 1:  $p=0.218$  Abb. 3.3.1, Zeitpunkt 2:  $p=0.350$ , Abb. 3.3.2) Die mittlere Abnahme von T50 um 14.04 ( $\pm 41.88$ ) Minuten war bei den RH-Patienten statistisch nicht signifikant ( $p=0.087$ ). Die mittlere Änderung von T50 unterschied sich dabei zwischen PHA- und RH-Patienten nicht signifikant ( $p=0.373$ , Abb. 3.3.3).

Variable	PHA (n=22)	RH (n=28)
T50 1, min	377.90 $\pm$ 56.41	381.50 $\pm$ 43.79
T50 2, min	352.23 $\pm$ 50.44	367.46 $\pm$ 56.26
$\Delta$ T50, min	-25.68 $\pm$ 49.63	-14.04 $\pm$ 41.88
p-Wert	0.024*	0.087

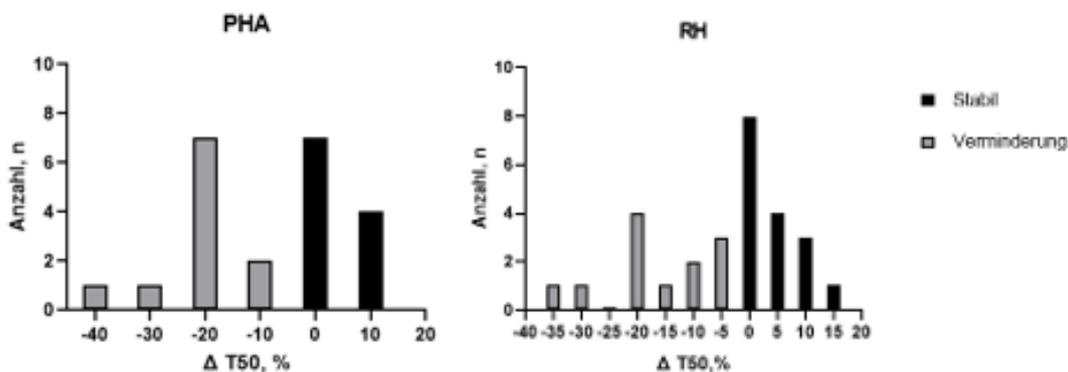
**Tabelle 3.3.1 Vergleich zwischen T50 vor und nach Therapie innerhalb der Gruppen PHA-Patienten (n=22) und RH-Patienten (n=28)**

T50 spiegelt die Verkalkungsneigung des Bluteserums wider. T50-Messungen sind zu zwei Zeitpunkten erfolgt, dazwischen fand eine Therapie der PHA-Patienten mit MRA oder AAE und der RH-Patienten mit RDN statt. PHA=Primärer Hyperaldosteronismus, RH= Therapierefraktäre Hypertonie,  $\Delta$ = Änderung, T50 1= T50 zum Zeitpunkt vor Therapie, T50 2 =T50 zum Zeitpunkt nach Therapie, MRA= Mineralkortikoidrezeptor-Antagonisten, AAE= Adrenalektomie, RDN= Renale Denervation., \*signifikanter Unterschied im gepaarten T-Test zum Signifikanzniveau 0.05



**Abb.3.3.3 Ausgerichtetes Punktdiagramm zur Darstellung der T50-Werte bei PHA-Patienten (n=22) und RH-Patienten (n=28) zum Zeitraum des Studienbeginn/Zeitpunkt 1 und nach Intervention/Zeitpunkt 2**  
T50 spiegelt die Verkalkungsneigung des Blutserums wider. Bei den PHA-Patienten lag der Mittelwert zu Zeitpunkt 1 bei 377.90 ( $\pm 56.41$ ) Minuten und zu Zeitpunkt 2 bei 352.23 ( $\pm 50.44$ ). Zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2 fand eine Therapie der PHA-Patienten mit MRA oder AAE und der RH-Patienten mit RDN statt. Die mittlere Abnahme von 25.68 ( $\pm 49.63$ ) Minuten war dabei im Mittel statistisch signifikant ( $p=0.024$ ). Bei den RH-Patienten lag der Mittelwert zu Zeitpunkt 1 bei 381.50 ( $\pm 43.79$ ) Minuten, zu Zeitpunkt 2 bei 367.46 ( $\pm 56.26$ ) Minuten. Die mittlere Abnahme von T50 um 14.04 ( $\pm 41.88$ ) Minuten statistisch nicht signifikant. ( $p=0.087$ ). PHA= Primärer Hyperaldosteronismus, RH= Therapierefraktäre Hypertonie. MRA= Mineralkortikoidrezeptor-Antagonisten, AAE= Adrenalektomie, RDN= Renale Denervation

In Vorbereitung auf die weitere statistische Analyse fand eine Einteilung der Patienten anhand der T50-Änderung in zwei Untergruppen statt: T50-Verminderung oder T50-stabil (Abb.3.1.1). Eine prozentuale Abnahme des T50-Wertes um 5% oder mehr wurde als Verminderung bezeichnet. Bei Zunahme oder gleichbleibenden Werten erfolgte eine Einordnung in der Gruppe stabiler T50-Werte. Bei den PHA-Patienten wurden jeweils 11 (50.00%) Patienten in die Untergruppen T50-stabil und T50-Verminderung eingeteilt. In der RH-Gruppe zeigten 16 (57.14 %) Patienten einen stabilen T50-Verlauf, bei 12 (42.86 %) RH-Patienten fand sich eine T50-Verminderung.



**Abb.3.3.1: Histogramm der T50-Änderung bei PHA-Patienten (n=22) und RH-Patienten (N=28)**

T50 spiegelt die Verkalkungsneigung des Blutes wider. T50-Messungen sind zu zwei Zeitpunkten erfolgt, dazwischen fand eine Therapie der PHA-Patienten mit MRA oder AAE und der RH-Patienten mit RDN statt. Als T50-Verminderung wurde ein Abfall von mehr als 5% im Beobachtungszeitraum bezeichnet, gleichbleibende oder angestiegene Werte als stabil. PHA=Primärer Hyperaldosteronismus, RH=Therapierefraktäre Hypertonie, MRA= Mineralkortikoidrezeptor-Antagonist, AAE= Adrenalektomie, RD=Renale Denervation, Δ=Änderung

Anschließend wurden die Untergruppen T50-stabil und T50-Verminderung bezüglich Laborparameter und ACSVD-Score verglichen (Tabelle 3.3.3, Tabelle 3.3.4). Bei den PHA-Patienten fanden sich in der Gruppe der T50-Verminderung zu Zeitpunkt 1 höhere Calcium-Werte als in der T50-stabilen Gruppe (Tabelle 3.3.3: Stabil: 2.37 mmol/l ±0.10; Verminderung: 2.24 mmol/l ±0.11; p=0.02). Die PHA-Patienten in der Gruppe der T50-Verminderung zeigten zudem im Mittel einen Anstieg der Phosphatkonzentration um 0.11 (±0.14) mmol/l, während es in der Gruppe T50-Stabiler PHA-Patienten im Mittel zu einem Abfall der Phosphatkonzentration um -0.04 (±0.14) mmol/l kam (p= 0.021) (Tabelle 3.3). Zusätzlich zeigte sich in der Gruppe der PHA-Patienten mit T50-Verminderung im Mittel ein Abfall der Magnesiumkonzentration um -0.03 (±0.03) mmol/l, während die Gruppe T50-

stabiler PHA-Patienten einen Anstieg um 0.03 ( $\pm 0.04$ ) mmol/l zu verzeichnen hatte ( $p < 0.001$ ) (Tabelle 3.3.3).

Variable	T50-Verminderung (n=11)	T50-stabil (n=11)	p-Wert
Alter, Jahre	50.64 $\pm$ 8.30	55.45 $\pm$ 11.50	0.272
Zeit zwischen Messung, Tage	412 (342.00-920.00)	369.00 (259.00-628.00)	0.375
Phosphat, mmol/l	1.00 $\pm$ 0.13	0.99 $\pm$ 0.21	0.858
$\Delta$ Phosphat, mmol/l	-0.04 $\pm$ 0.14	0.11 $\pm$ 0.14	0.010*
Calcium, mmol/l	2.25 $\pm$ 0.12	2.37 $\pm$ 0.10	0.19*
$\Delta$ Calcium, mmol/l	0.07 $\pm$ 0.07	0.07 $\pm$ 0.12	0.933
Magnesium, mmol/l	0.80 $\pm$ 0.09	0.83 $\pm$ 0.09	0.235
$\Delta$ Magnesium, mmol/l	0.03 $\pm$ 0.04	-0.03 $\pm$ 0.03	<0.001*
Kalium, mmol/l	3.66 $\pm$ 0.45	3.60 $\pm$ 0.41	0.366
$\Delta$ Kalium, mmol/l	0.72 $\pm$ 0.64	0.77 $\pm$ 0.50	0.826
eGFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	81.73 $\pm$ 17.89	93.09 $\pm$ 15.02	0.122
$\Delta$ eGFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	-8.55 $\pm$ 8.55	-16.64 $\pm$ 12.59	0.093
HDL, mg/dl	55.50 (40.75-69.0)	59.00 (46.50-101.00)	0.427
Triglyceride, mg/dl	139.00 (76.00-178.00)	125.00 (103.00-142.00)	0.748
Aldosteron, pg/ml	186.00 (119.00-226.00)	103.20 (83.75-222.50)	0.168
ARQ	93.80 (42.50-119.00)	53.44 (31.02-101.14)	0.375
ACSVD-Score, %	6.65 (2.50-9.33)	13.80 (6.00-18.00)	0.068

**Tabelle 3.3.3 Vergleich von Laborparametern und deren Änderung bei PHA-Patienten (n=22) zwischen den Gruppen T50-stabil und T50-Verminderung**

T50 gibt die Verkalkungsneigung des Blutes an. T50-Messungen sind zu zwei Zeitpunkten erfolgt, dazwischen fand eine Therapie der PHA-Patienten mit MRA/AAE statt. Bei einem Abfall von T50 um 5% oder mehr erfolgte die Einteilung in die Gruppe der T50-Verminderung. Als T50-stabil wurde ein Anstieg oder ein gleichbleibender T50-Wert bezeichnet. Die Angabe erfolgt im Median (Q1-Q3) oder als Mittelwert ( $\pm$ SD) bei normalverteilten Variablen. PHA= Primärer Hyperaldosteronismus,  $\Delta$ =Änderung, eGFR= geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate, HDL= *High Density Lipoprotein*, ARQ= Aldosteron-Renin-Quotient, ACSVD-Score= *Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score*, AAE= Adrenalektomie, MRA= Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist, SD= Standardabweichung \*=  $p < 0.05$  im T-Test oder Mann-Whitney-U-Test

Zu Zeitpunkt 1 fand sich bei den RH-Patienten in der Gruppe mit T50-Verminderung eine eGFR von durchschnittlich 56.67 ( $\pm 26.67$ ) ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, während bei den RH-Patienten in der Gruppe T50-stabil die eGFR im Mittel bei 87.23 ( $\pm 27.15$ ) ml/min/1.73 m<sup>2</sup> lag (Tabelle 3.3.4). Somit zeigte sich bei den RH-Patienten mit T50-Verminderung vor Therapie eine signifikant schlechtere Nierenfunktion als in der Gruppe T50-stabiler RH-Patienten ( $p=0.006$ , Tabelle 3.3.4). Bezogen auf das *Follow-up* lag die Änderung der eGFR bei den RH-Patienten der Gruppe T50-Verminderung bei im Mittel  $-8.55$  ( $\pm 8.55$ ) ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, bei den T50-stabilen RH-Patienten fand sich eine mittlere Änderung der eGFR von  $-16.64$  ( $\pm 12.59$ ) ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (Tabelle 3.3.4) Somit bestand zwischen den Gruppen T50-stabil und T50-Verminderung kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Änderung der eGFR ( $p=0.650$ , Tabelle 3.3.4).

Variable	T50-Verminderung (n=16)	T50-stabil (n=12)	p-Wert
Alter, Jahre	56.80 $\pm$ 12.92	59.58 $\pm$ 12.03	0.572
Zeit zwischen Messung, Tage	389.00 (362.25-465.50)	407.00 (199.50-541.75)	0.944
Phosphat, mmol/l	1.02 $\pm$ 0.16	1.03 $\pm$ 0.21	0.940
$\Delta$ Phosphat, mmol/l	0.12 $\pm$ 0.14	0.21 $\pm$ 0.34	0.380
Calcium, mmol/l	2.30 $\pm$ 0.11	2.30 $\pm$ 0.10	0.900
$\Delta$ Calcium, mmol/l	0.04 $\pm$ 0.14	0.06 $\pm$ 0.12	0.650
Magnesium, mmol/l	0.85 $\pm$ 0.09	0.09 $\pm$ 0.08	0.156
$\Delta$ Magnesium, mmol/l	0.01 $\pm$ 0.08	-0.03 $\pm$ 0.08	0.286
Kalium, mmol/l	3.95 (3.63-4.58)	4.00 (3.83-4.38)	0.415
$\Delta$ Kalium, mmol/l	-0.10 (-0.28-0.28)	0.00 (-0.10-0.25)	0.397
eGFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	87.24 $\pm$ 27.15	56.67 $\pm$ 26.67	0.006*
$\Delta$ eGFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	-1.88 $\pm$ 9.58	-8.17 $\pm$ 13.14	0.650
HDL, mg/dl	51.00 (39.00-65.00)	37.00 (36.00-46.00)	0.096
Triglyceride, mg/dl	116.00 (90.00-193.00)	142.00 (107.00-251.00)	0.330
Aldosteron, pg/ml	76.50 (35.75-152.00)	127.00 (46.00-148.00)	0.394
ARQ	4.41 (0.93-25.79)	4.60 (0.42-14.36)	0.767
ACSVD-Score, %	27.00 (19.23-32.28)	24.20 (17.10-42.70)	0.465

**Tabelle 3.3.4: Vergleich von Laborparametern und deren Änderung bei RH-Patienten (n=28) zwischen den Gruppen T50-stabil und T50-Verminderung.**

T50 gibt die Verkalkungsneigung im Blutserum an. T50-Messungen sind zu zwei Zeitpunkten erfolgt, dazwischen fand eine Therapie der RH-Patienten mit RDN statt. Bei einem Abfall von T50 um 5% oder mehr erfolgte die Einteilung in die Gruppe der T50-Verminderung. Als T50-Stabil wurde ein Anstieg oder ein gleichbleibender T50-Wert bezeichnet. Die Angabe erfolgt im Median (Q1-Q3) oder als Mittelwert ( $\pm$ SD) bei normalverteilten Variablen.  $\Delta$  Änderung, RH= Therapierefraktäre Hypertonie, eGFR= geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate, HDL= *High Density Lipoprotein*, ARQ= Aldosteron-Renin-Quotient, ACSVD-Score= *Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score*, RDN= Renale Denervation \*=  $p < 0.05$  im T-Test oder Mann-Whitney-U-Test

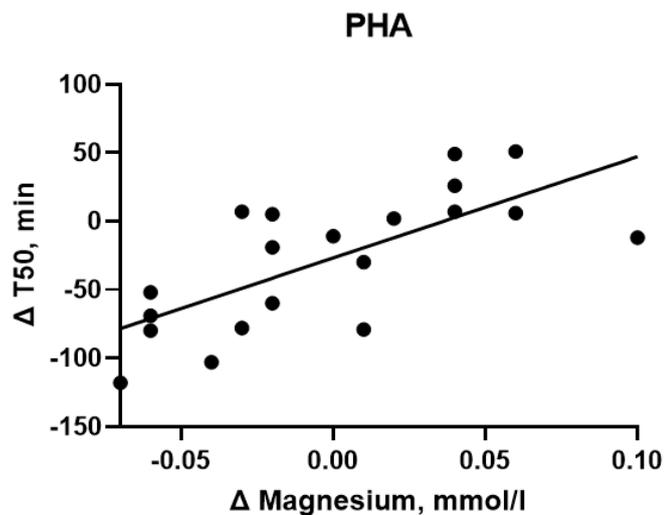
Im nächsten Schritt wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der T50-Änderung und der Änderung der Variablen, die im Vergleich zwischen den Gruppen T50-stabil und T50-Verminderung einen signifikanten Unterschied zeigten, untersucht. (Tabelle 3.3.5 PHA, Tabelle 3.3.6 RH). Tatsächlich zeigten PHA-Patienten, die während der Behandlung steigende Magnesiumspiegel im Blutserum aufwiesen, steigende T50-Werte. (Tabelle 3.3.5, Abb.3.3.2,  $r=0.712$ ,  $p<0.001$ ). Zwischen der Änderung von Calcium, Phosphat und eGFR und der Änderung von T50 bestand keine Korrelation (vgl. Tabelle 3.3.5, Änderung von Calcium  $p=-0.090$ , Änderung von Phosphat  $p=-0.391$ , Änderung von eGFR  $p=0.201$ ).

	$\Delta$ T50	$\Delta$ Calcium	$\Delta$ Phosphat	$\Delta$ Magnesium	$\Delta$ eGFR
$\Delta$ T50	1	-0,090	-0,391	0,712*	0,201
$\Delta$ Calcium	-0,090	1	-0,072	-0,134	-0,273*
$\Delta$ Phosphat	-0,391	-0,072	1	-0,203	-0,059
$\Delta$ Magnesium	0,712*	-0,134	-0,203	1	-0,039
$\Delta$ eGFR	0,201	-0,273*	-0,059	-0,039	1

**Tabelle 3.3.5: Korrelation der Änderung von T50 mit der Änderung von Calcium, Phosphat, Magnesium und eGFR bei Patienten mit PHA (n=22)**

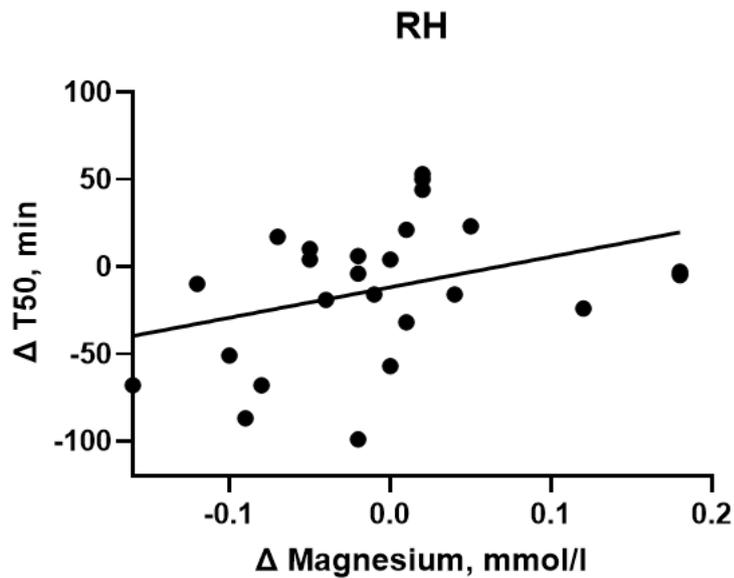
T50 gibt die Verkalkungsneigung im Blutserum an Messungen der Variablen sind zu zwei Zeitpunkten erfolgt, dazwischen fand eine Therapie mit MRA oder AAE statt. Es besteht eine stark positive Korrelation zwischen der Änderung von T50 und Magnesium. Somit ist ein Anstieg von Magnesium mit einer Erhöhung des T50-Wertes assoziiert ( $r=0.712$ ,  $p<0.001$ ).  $\Delta$ = Änderung zwischen Zeitpunkt 1 und 2, PHA= Primärer Hyperaldosteronismus, MRA= Mineralkortikoidrezeptor-Antagonisten, AAE= Adrenalectomie, eGFR= geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate \*=  $p<0.05$  in der Pearson Korrelation

Bei vorliegendem linearem Zusammenhang wurde bei den PHA-Patienten anschließend eine lineare Regression mit der Änderung von T50 als abhängige und der Änderung von Magnesium als unabhängige Variable durchgeführt (Tabelle 3.3.6, Abb. 3.3.2). Dabei zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Änderung von Magnesium auf die Änderung von T50 ( $p=<0,001$ ), wobei 50,7% der Varianz der T50-Änderungen erklärt werden ( $R^2 = 0,507$ ). Die Änderung von T50 steigt pro Änderung der Magnesiumkonzentration um 0,01 mmol/l um 7,39 Minuten (SD  $\pm 1,71$ ).



**Abb. 3.3.2: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen T50-und Magnesium-Änderung mit Regressionsgrade bei PHA-Patienten(n=20).** T50 gibt die Verkalkungsneigung im Blutserum an Die Messungen der Variablen sind zu zwei Zeitpunkten erfolgt, dazwischen fand eine Therapie der PHA-Patienten mit MRA oder AAE statt. Es zeigte sich eine stark positive lineare Korrelation zwischen der Änderung von T50 und Magnesium ( $r=0.712$ ,  $p<0.001$ ). PHA= Primärer Hyperaldosteronismus, MRA= Mineralkortikoidrezeptor-Antagonisten, AAE= Adrenalektomie

Bei den RH-Patienten fand sich eine positive Rangkorrelation zwischen der Änderung von T50 und der Änderung des Magnesiums (Abb.3.3.3) Zwischen der Änderung von Calcium, Phosphat und eGFR und der Änderung von T50 bestand keine Korrelation (vgl. Tabelle 3.3.6, Änderung von Calcium  $p=-0.187$ , Änderung von Phosphat  $p=-0.139$ , Änderung von eGFR  $p=0.146$ )



**Abb. 3.3.3: Streudiagramm, welches eine Korrelation zwischen T50 und Magnesium Änderungen mit Regressionsgerade bei RH-Patienten (n=24) darstellt.**

Die Messungen der Variablen sind zu zwei Zeitpunkten erfolgt, dazwischen fand eine Therapie der RH-Patienten mit RDN statt. Es zeigte sich eine positive Rangkorrelation ( $r=0.407$ ,  $p=0.043$ ). Somit ist ein Anstieg von Magnesium mit einer Erhöhung des T50-Wertes assoziiert.  $\Delta$ = Änderung zwischen Zeitpunkt 1 und 2, RH= therapierefraktäre Hypertonie, RDN= Renale Denervation

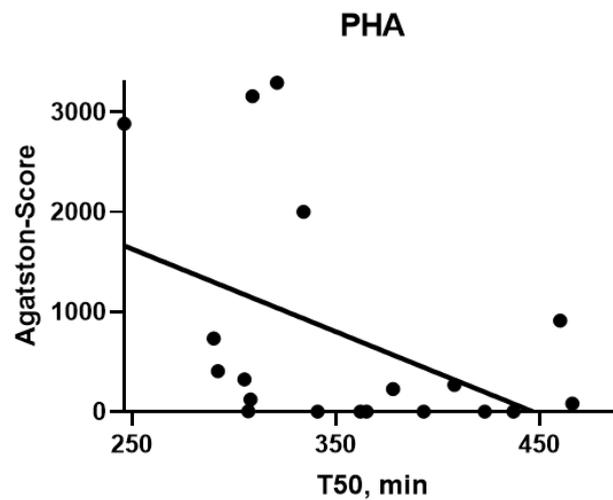
	$\Delta$ T50	$\Delta$ Calcium	$\Delta$ Phosphat	$\Delta$ Magnesium	$\Delta$ eGFR
$\Delta$ T50	1	0.187	-0,391	0.407*	0.146
$\Delta$ Calcium	0.187	1	-0,072	-0.080	-0.023
$\Delta$ Phosphat	-0.139	0.147	1	1	0.908
$\Delta$ Magnesium	0.407*	-0.080	-0,203	1	-0.211
$\Delta$ eGFR	0.146	0.908		-0.211	1

**Tabelle 3.3.6: Korrelation der Änderung von T50 mit der Änderung von Calcium, Phosphat, Magnesium und eGFR bei Patienten mit RH (n=28)**

Messungen der Variablen sind zu zwei Zeitpunkten erfolgt, dazwischen fand eine Therapie mit RDN statt. Es besteht eine stark positive Korrelation zwischen der Änderung von T50 und Magnesium. Somit ist ein Anstieg von Magnesium mit einer Erhöhung des T50-Wertes assoziiert ( $r=0.407$ ,  $p=0.043$ ).  $\Delta$ = Änderung zwischen Zeitpunkt 1 und 2, RH= therapierefraktäre Hypertonie, RDN= Renale Denervation GFR= geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate \*=  $p<0.05$  in der Spearman-Rho-Korrelation

### 3.4 Kalklast der Aorta Abdominalis

Zur Evaluation der tatsächlichen Verkalkung und des Zusammenhangs zu T50 wurde bei 19 PHA-Patienten zu Zeitpunkt 1 das Ausmaß der Gefäßverkalkung der Aorta abdominalis bei bereits vorliegenden nativen CT bestimmt. Das Ergebnis wird in Form des *Agatston-Scores* (keine Einheit) angegeben. Im Median lag der *Agatston-Score* bei 227.40 (0.00 – 911.330). Zwischen T50 und *Agatston-Score* zeigte sich eine negative Rangkorrelation ( $r=-0.463$ ,  $p=0.046$ ). Somit war eine hohe Verkalkungsneigung im Serum mit einer hohen tatsächlichen Kalklast der Aorta abdominalis assoziiert.



**Abb. 3.4.1** Streudiagramm zeigt eine Korrelation zwischen T50 und *Agatston-Score* mit Regressionsgrade bei PHA-Patienten (n=19)

T50 spiegelt die Verkalkungsneigung des Blutserums wider, der *Agatston-Score* – die Kalklast der Aorta abdominalis. Darstellung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose PHA. Zwischen *Agatston-Score* und T50 besteht eine negative Rangkorrelation ( $r=-0.463$ ,  $p=0.046$ ). Somit ist eine hohe Verkalkungsneigung im Serum mit einer hohen tatsächlichen Kalklast assoziiert. PHA= Primärer Hyperaldosteronismus

Im nächsten Schritt erfolgte eine Einteilung der PHA-Patienten in zwei Gruppen anhand des *Agatston-Scores*. 11/19 PHA-Patienten wurden dabei ab einem *Agatston-Score* von 100 der Gruppe mit moderater bis ausgeprägter Verkalkung zugeordnet, 8/19 zeigten eine geringe ausgeprägte Verkalkung mit einem *Agatston-Score* von unter 100. Zur weiteren Untersuchung wurden die Gruppen hinsichtlich laborchemischer und epidemiologischer Parameter sowie systolischen und diastolischen Blutdruck verglichen (Tabelle 3.4.1) Im Mittel lag der T50-Wert in der Gruppe mit gering ausgeprägter Verkalkung (*Agatston* <100) bei 386.75 ( $\pm 53.05$ ) Minuten, innerhalb der Gruppe mit moderater bis ausgeprägter

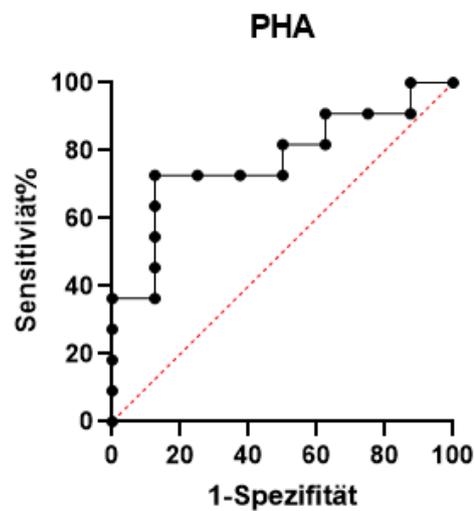
Verkalkung (Agatston  $\geq 100$ ) belief sich der Mittelwert auf 331.91 ( $\pm 60.82$ ) Minuten. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen lag knapp außerhalb des festgelegten Signifikanzniveaus ( $p=0.057$ ). Ein signifikanter Unterschied fand sich jedoch bezüglich des Alters. Die Patienten innerhalb der Gruppe mit moderater bis ausgeprägter Verkalkung (Agatston  $\geq 100$ ) waren mit im Mittel  $60.10 \pm 9.03$  Jahren älter als die Patienten der Gruppe mit geringer Verkalkung (Agatston  $< 100$ ) mit im Mittel  $44.13 \pm 9.96$  Jahren ( $p=0.002$ ). Die weiteren untersuchten Variablen ergaben ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p>0.005$ ).

	<b>Agatston &lt;100 (n=8)</b>	<b>Agatston <math>\geq 100</math> (n=11)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter, y</b>	<b>44.13 <math>\pm</math> 9.96</b>	<b>60.10 <math>\pm</math> 9.03</b>	<b>0.002</b>
Männliches Geschlecht, (%)	5 (62.5%)	6 (54.5%)	0.729
Phosphat, mmol/l	0.94 $\pm$ 0.17	0.97 $\pm$ 0.13	0.756
Calcium, mmol/l	2.25 $\pm$ 0.10	2.30 $\pm$ 0.09	0.271
Magnesium, mmol/l	0.84 $\pm$ 0.06	0.83 $\pm$ 0.11	0.770
Kalium, mmol/l	3.61 $\pm$ 0.48	3.46 $\pm$ 0.39	0.462
Kreatinin, mg/dl	1.06 $\pm$ 0.51	0.86 $\pm$ 0.24	0.259
eGfR, ml/min/1.73 m <sup>3</sup>	80.51 $\pm$ 23.14	82.96 $\pm$ 19.22	0.815
HDL, mg/dl	58.00 (34.75-69.75)	54.00 (40.25-74.25)	0.959
TAG, mg/dl	121.63 $\pm$ 59.00	158.60 $\pm$ 70.79	0.254
Cholesterol, mg/dl	197.75 $\pm$ 38.55	202.10 $\pm$ 40.01	0.819
Aldosteron	189.00 (144.44-219.50)	192.55(98.00-218.00)	0.600
ARQ	68.55 (49.45-107.15)	103.50 (77.02-186.20)	0.091
<b>T50, min</b>	<b>386.75 <math>\pm</math> 53.05</b>	<b>331.91 <math>\pm</math> 60.82</b>	<b>0.057</b>
Blutdruck systolisch, mmHg	169.75 $\pm$ 27.70	151.83 $\pm$ 15.523	0.222
Blutdruck diastolisch, mmHg	90.00 $\pm$ 23.45	80.50 $\pm$ 7.31	0.370

**Tabelle 3.4.1 Laborparameter, epidemiologische Parameter und Blutdruck von PHA-Patienten mit Agatston-Score unter 100 (n=8) und über 100 (n=11) zum Zeitpunkt 1/Start der Studie**

Normalverteilte Daten werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben, nicht- normalverteilte Daten als Median (Q1-Q3). PHA= Primärer Hyperaldosteronismus, eGFR= Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, HDL= *High density Lipoprotein*, TAG= Triglyceride, ARQ= Aldosteron-Renin-Quotient, \*signifikanter Unterschied zwischen PHA- und RH-Gruppe im T-Test oder Man-Whitney-U-Test zum Signifikanzniveau 0.05.

Zur Untersuchung der diagnostischen Aussagekraft von T50, um Patienten mit moderater bis ausgeprägter Gefäßverkalkung der Aorta Abdominalis aus einer Kohorte zu identifizieren, wurden die Daten der 19 PHA-Patienten mittels ROC-Kurve analysiert (Abb.3.5.2). Patienten mit einem Agatston-Score ab 100 und damit moderater bis ausgeprägter Gefäßverkalkung konnten in dieser Kohorte ab einem T50-Wert von 337.5 Minuten oder weniger mit 72.2%-iger Sensitivität und 87.5%-iger Spezifität identifiziert werden (Youden-Index: 0.602).



**Abb. 3.4.2 ROC-Kurve zur Testgüte von T50-Werten zur Identifizierung von Patienten mit Agatston-Score  $\geq 100$  bei PHA-Patienten (n=19).** T50 spiegelt die Verkalkungsneigung des Blutserums wider, der Agatston-Score die Kalklast der Aorta abdominalis. T50-Werte von  $\leq 337.5$  Minuten konnten mit 72.2%-iger Sensitivität und 87.5%-iger Spezifität Patienten mit einem Agatston-Score von  $\geq 100$  herausfiltern. Der *Cut-off*-Wert wurde mittels Youden-Index bestimmt (0.602). PHA= Primärer Hyperaldosteronismus

## 4. Diskussion

### 4.1 Einleitung zur Diskussion

Innerhalb dieser Arbeit wurde erstmalig mittels T50 die Verkalkungsneigung im Serum innerhalb einer Kohorte mit PHA-Patienten und RH-Patienten erhoben. Dabei wurde bei PHA-Patienten eine Assoziation zwischen erhöhten ARQ und erniedrigten T50 gezeigt, was für einen verkalkungsfördernden Effekt des Aldosteronexzesses spricht. In der Tat konnte gezeigt werden, dass jeder ARQ-Anstieg um 10 mit einer 2,8-minütigen Reduktion der T50-Werte bei PHA-Patienten verbunden war. Außerdem waren die niedrigere T50-Werte bei PHA-Patienten mit einem höheren ACSVD-Score, also einem höheren prozentualen Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis bzw. kardiovaskuläre Mortalität, innerhalb von 10 Jahren vergesellschaftet. Es wurde nicht nur ein möglicher Zusammenhang zwischen T50 und Aldosteronüberschuss oder kardiovaskulärer Mortalität beobachtet. Nach der Analyse der nativen CT-Bildgebung, die während der Abklärung des primären Aldosteronismus durchgeführt wurden, wurde die tatsächliche Gefäßverkalkung beurteilt. Hier konnten wir zeigen, dass niedrige T50-Werte mit einer stärkeren Verkalkung der Aorta zusammenhängen, was einen direkten Zusammenhang zwischen diesem neuartigen Messwert T50 und Gefäßschädigungen darstellt. Neben der Analyse von unbehandelten PHA- und RH-Patienten, erfolgte eine zweite Betrachtung beider Kohorte nach erfolgter Therapie – Bei den PHA-Patienten je nach Subtyp mittels AAE oder MRA, bei den RH-Patienten mittels RDN. Nach Therapie zeigte sich sowohl bei PHA-als auch RH-Patienten im Mittel eine Abnahme von T50, sodass ein protektiver Einfluss der Therapie auf die Verkalkungsneigung mit den erhobenen Daten nicht aufgezeigt werden konnte. Wir konnten jedoch zeigen, dass die Änderung von T50 mit der Änderung der Magnesiumkonzentration bei PHA-Patienten korreliert, sodass sich hier ein potentieller therapeutischer Angriffspunkt durch Magnesiumsubstitution ergeben hat.

### 4.2 T50 bei PHA-und RH-Patienten verglichen mit der Allgemeinbevölkerung und Risikopopulationen

Ein fester Referenzbereich zur Einordnung der T50-Werte ist bisher nicht etabliert. Innerhalb der letzten Jahre waren T50, die mögliche Assoziation zu kardiovaskulären Ereignissen und Einflussfaktoren Gegenstand von Untersuchungen in unterschiedlichen Populationen – unter anderem der Allgemeinbevölkerung sowie Kohorten mit einer gemeinsamen Grunderkrankung wie CKD oder Diabetes Mellitus. Die Bedeutung von T50 in der Allgemeinbevölkerung wurde in der PREVEND-Studie anhand von 6231 Probanden

untersucht, der T50-Wert lag im Mittel bei 329 ( $\pm 58$ ) Minuten [103]. Anhand dieser Studie war jede 60-minütige Abnahme des Serum-T50 unabhängig mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Mortalität in multivariablen Cox-Proportional-Hazard-Modellen verbunden. Sowohl bei PHA- als auch RH-Patienten wurde gegenüber der Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beschrieben [116, 117]. Zieht man T50 als Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität heran, so würde man zunächst davon ausgehen, dass T50 bei PHA- und RH-Patienten im Mittel niedriger ausfällt als in der Allgemeinbevölkerung. Im Gegensatz dazu steht, dass die Mittelwerte der PHA- und RH-Patienten mit 364.32 ( $\pm 63.40$ ) und 381.50 ( $\pm 64.15$ ) Minuten innerhalb dieser Arbeit sogar höher liegen als der mittlere T50-Wert der Allgemeinbevölkerung innerhalb der PREVEND-Studie mit 329 ( $\pm 58$ ) Minuten [103]. So gesehen kann T50 das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei PHA- und RH-Patienten gegenüber der Allgemeinbevölkerung anhand der erhobenen Daten nicht erklären. Bei einem Vergleich zu den aufgeführten Studien ist zunächst die deutlich geringere Stichprobengröße innerhalb dieser Arbeit zu beachten (PHA-Patienten: N=56, RH-Patienten N=28), wodurch die Gefahr der Verfälschung der T50-Werte durch einzelne Ausreißer deutlich erhöht ist. Eine Vielzahl von Studien bezüglich T50 wurde bei Patienten mit CKD durchgeführt. Für CKD-Patienten mit und ohne Hämodialyse ist, ebenso wie für PHA-Patienten, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität [106] sowie eine vermehrte Gefäßverkalkung beschrieben [118]. Dies ist vor allem auf die Veränderungen des Calcium-Phosphat-Haushalts zurückzuführen. In der Tat zeigten sich innerhalb dieser Risikopopulation tendenziell niedrigere T50-Werte als in der Allgemeinbevölkerung und in unserer Kohorte. Beispielsweise zeigte sich in der Untersuchung von 3404 CKD-Patienten ohne Hämodialyse ein T50-Mittelwert von 313 ( $\pm 79$ ) Minuten [104]. Eine Studie zu T50 bei CKD-Patienten mit Hämodialyse zeigte bei 776 Probanden einen noch niedrigeren Mittelwert von 283.4 ( $\pm 64.0$ ) Minuten [119]. Insgesamt verbleibt der Vergleich von T50 zwischen unterschiedlichen Studienpopulationen schwierig, wobei in Populationen mit erhöhter Mortalität die mittleren T50-Werte tendenziell niedriger lagen.

### **4.3 T50 und Aldosteron vor Therapie bei PHA- und RH-Patienten**

PHA- und RH-Patienten unterschieden sich in den Baseline-Charakteristika lediglich bezüglich der krankheitstypischen Veränderungen des PHA. Bei den PHA-Patienten zeigte sich ein erhöhter Aldosteron-Renin-Quotient mit erhöhtem Aldosteron und supprimierten Renin sowie signifikant niedrigere Serumkaliumspiegel. So konnte ein zentraler Punkt der

Fragestellung, der Einfluss des Aldosteronexzesses beim PHA auf die Verkalkungsneigung, abgebildet werden. Dabei fand sich tatsächlich ein unterschiedlicher Zusammenhang zwischen T50 und ARQ bei PHA- und RH-Patienten. So war bei PHA-Patienten ein hoher ARQ mit niedrigem T50, also einer erhöhten Verkalkungsneigung assoziiert. Bei den RH-Patienten zeigte sich ein entgegengesetzter Zusammenhang. Bei der Beurteilung bleibt zu beachten, dass die Messung des ARQ bei den PHA-Patienten zu jedem Zeitpunkt ohne mit dem RAAS interferierende Medikation durchgeführt wurde. Patienten mit RH erhielten nach Definition jedoch mehrere Antihypertensiva (ACE-Hemmer, AT1-Blocker, MRA), die zu einer Reduktion des ARQs führen, sodass keine eindeutige Aussage getroffen werden kann. Zudem lag der ARQ gemäß der diagnostischen Leitlinie bei den PHA-Patienten über 20 [44] und somit außerhalb des Normbereichs, während der ARQ bei den RH-Patienten in der Regel normwertig war. Insgesamt legen diese Ergebnisse eine verkalkungsfördernde Wirkung des Aldosterons bei PHA-Patienten mit exzessiver Produktion nahe. Es ist noch nicht sicher, ob die direkten Wirkungen von Aldosteron unmittelbare Auswirkungen auf die Reifung sekundärer Calciumpartikel haben oder ob die pleotropen Effekte des Nebennierenhormons die Hauptakteure in diesem Prozess sind. Tatsächlich ist das Zusammenspiel zwischen Aldosteron und Calcium komplex [120-122]. Bei PHA konnten unter anderem verkalkungsfördernde Modifikationen des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels beobachtet werden [120]. Beispielsweise erhöht Aldosteron über die vermehrte Expression des endothelialen Natriumkanals und der Natrium/Kalium-ATPase in distalen Tubulus und Sammelrohr die Natriumrückresorption, was wiederum eine passive Sekretion von Calcium induziert und die Calciumrückresorption über die Natrium/Calcium ATPase vermindert [123]. In Summe wird somit die Calciumausscheidung durch Aldosteron erhöht. So wurden bei PHA-Patienten verglichen mit RH-Patienten eine Hyperkalziurie und ein verringertes Serumcalcium beschrieben [120, 122]. Im Mausmodell wurde gezeigt, dass Hyperaldosteronismus zwar mit einem Abfall des ionisierten extrazellulären Calciums assoziiert ist, jedoch konnte ein Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration in Kardiomyozyten und peripheren mononukleären Blutzellen (PBMCs) beobachtet werden [124]. Im Zusammenhang mit der Aldosteron-induzierten Calciumüberladung wurde bei PBMCs zudem eine Induktion von oxidativem Stress gezeigt [121]. Das oxidativer Stress an der Pathogenese von Gefäßverkalkung beteiligt ist, ist weitestgehend bekannt [125]. Da die Ausbildung von primären CPPs als eine Art Puffersystem bei Veränderungen der Calciumhomöostase fungiert [90], und einer unkontrollierten Mineralablagerung entgegenwirkt, ist es denkbar, dass die aldosteroninduzierten Veränderungen des

Calciumstoffwechsels ebenfalls zu einer Akkumulation von primären CPPs und somit zur vermehrten Entstehung von sekundären CPPs führt. Zusätzlich wird durch den renalen Calciumverlust beim Aldosteronexzess kompensatorisch eine höhere PTH-Sekretion induziert [121, 126]. Tatsächlich ist die Prävalenz von primärem und sekundärem Hyperparathyreoidismus bei PHA-Patienten deutlich höher. Solche Assoziationen konnten bei RH-Patienten nicht gezeigt werden [127]. Dabei scheint eine Assoziation zu der Höhe des Aldosterons zu bestehen [128]. Die beim PHA beobachteten Veränderungen von Calciumhaushalt und PTH-Sekretion zeigten sich dabei unter Einnahme von MRA reversibel [120]. Inwieweit diese Veränderung des Calcium-Phosphat-Haushalts die klinischen Veränderungen verursachen ist nicht klar. Bei CKD-Patienten wurde PTH bereits als T50-verkürzender Faktor beschrieben [96]. Eine erhöhte Verkalkungsneigung durch den sekundären Hyperparathyreoidismus bei Aldosteronexzess ist somit denkbar. Da die Veränderungen mit der Höhe des Aldosteronexzesses assoziiert zu sein scheinen [128], bietet sich hier ebenfalls ein Erklärungsansatz für den gegensätzlichen Zusammenhang von Aldosteron und T50 bei PHA- und RH-Patienten im Rahmen dieser Arbeit. Im Rahmen dieser Arbeit lagen keine PTH-Spiegel bei den RH- und PHA-Patienten vor, eine Auswertung bezüglich des Zusammenhangs von T50 und PTH innerhalb dieser Kohorte wäre sicherlich ein sinnvoller Ansatzpunkt. Bei den PHA-Patienten fand sich laborchemisch innerhalb dieser Arbeit lediglich ein Zusammenhang zwischen T50 und ARQ. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei den RH-Patienten eine Assoziation zwischen niedrigeren T50-Werten und höheren Phosphat-Spiegeln. Hyperphosphatämie wurde bereits als kardiovaskulärer Risikofaktor in unterschiedlichen Populationen identifiziert [129]. Das hohe Phosphatkonzentrationen die Umwandlung von primären in sekundäre CPPs fördern wurde ebenfalls bereits beschrieben [92]. Zudem zeigte sich bei den RH-Patienten ein Zusammenhang zwischen niedrigen T50-Werten und niedrigen HDL, der bei den PHA-Patienten nicht bestand. Nicht oxidiertes HDL ist bereits als protektiver Faktor bezüglich Gefäßverkalkung und kardiovaskulären Ereignissen bekannt [111]. Insgesamt zeichnet sich hier das Bild, dass bei den RH-Patienten bereits etablierte Risikofaktoren für Gefäßverkalkung, wie HDL und Phosphat, Einfluss auf die Entstehung sekundärer CPPs und somit die Verkalkungsneigung nehmen, während bei den PHA-Patienten die Effekte des Aldosteronexzesses zu überwiegen scheinen.

#### **4.4 Kardiovaskuläres Risiko vor Therapie bei PHA und RH-Patienten und der Zusammenhang zu T50**

Die Nachbeobachtungszeit war zu kurz, um das Sterblichkeitsrisiko der Patienten beurteilen zu können. Daher wurde der *ACSVD-Score* nach den Leitlinien der *American College of Cardiology/American Heart Association Task-Force* verwendet [113]. Der *ACSVD-Score* gibt das 10-Jahres-Risiko ein kardiovaskuläres Risiko zu erleiden oder daran zu versterben in % an. Berechnet wird dies anhand etablierter prädiktiver Faktoren, sowohl epidemiologisch als auch laborchemisch. Für Patienten, die bereits ein kardiovaskuläres Risiko erlitten haben, ist der *Score* bisher nicht validiert, sodass diese Patienten nicht eingeschlossen werden konnten. Dabei fand sich bei den RH-Patienten mit einem Median von 24.90 (17.50-29.90) % gegenüber den PHA-Patienten mit einem Median von 9.55 (5-25-16.45) % ein deutlich höherer *ACSVD-Score* und somit ein höheres 10-Jahres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Eine mögliche Erklärung ist die signifikant höhere Prävalenz von Diabetes mellitus, einem Faktor der in die Berechnung eingeht, bei RH-Patienten gegenüber den PHA-Patienten. Zudem waren die RH-Patienten mit im Mittel  $58.04 \pm 12.37$  Jahren gegenüber  $52.99 (\pm 11.25)$  Jahren bei den PHA-Patienten tendenziell älter. Auch wenn dies bei der Erhebung der Baseline-Charakteristika nicht signifikant war, ist ein Einfluss auf den *ACSVD-Score* an dieser Stelle möglich. Bezogen auf die T50-Werte zeigte sich bei den PHA-Patienten eine Assoziation zwischen höheren *ACSVD-Score* und niedrigen T50 und somit ein Zusammenhang zwischen höheren kardiovaskulären Risiko und erhöhter Verkalkungsneigung. Bei den RH-Patienten blieb dieser Zusammenhang aus. In der Literatur wurde T50 bereits in unterschiedlichen Kohorten als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor etabliert. Nicht nur in der PREVEND-Studie war der Abnahme der T50 unabhängig von bereits etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren zu werten [103]. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich in der Untersuchung von Hämodialysepatienten innerhalb der EVOLVE-Studie, dort stieg pro Abfall von T50 um eine Standardabweichung, in diesem Fall 84 Minuten, das Risiko für einen Myokardinfarkt um 38%, für ein peripheres Gefäßereignis um 22% und die Gesamtmortalität um 10% [102]. Der innerhalb dieser Arbeit gefundene Zusammenhang von T50 und *ACSVD-Score* bietet somit einen möglichen Erklärungsansatz für das bei den PHA-Patienten gegenüber den RH-Patienten unabhängig von klassischen Risikofaktoren erhöhte kardiovaskuläre Risiko [54]. Da, wie in Absatz 4.2 beschrieben, bei den PHA-Patienten ein hoher ARQ der maßgebliche Einflussfaktor auf T50 war, ist auch hier ein Zusammenhang zur exzessiven Aldosteron Produktion denkbar.

Insgesamt bleibt die Aussagekraft dieses Ergebnisses jedoch limitiert durch fehlende Daten zu tatsächlichen kardiovaskulären Ereignissen über einen längeren Beobachtungszeitraum und die kleine Stichprobengröße. Weitere Untersuchungen in diese Richtung vorzunehmen wäre sicherlich sinnvoll.

#### **4.5 Gefäßverkalkung der Aorta Abdominalis**

Bei den PHA-Patienten wurde zwecks Untersuchung eines Zusammenhangs von T50 und tatsächlicher Verkalkungsneigung die Kalklast der Aorta Abdominalis im nativen CT gemessen und mittels *Agatston-Scores* quantifiziert. Dabei korrelierte ein hoher *Agatston-Score* mit verminderten T50-Werten. Somit fand sich eine höhere Kalklast in der Aorta Abdominalis bei höherer Verkalkungsneigung des Blutserums. In anderen Kohorten durchgeführte Untersuchungen zeigten ein ähnliches Ergebnis. Bei CKD-Patienten konnte ein Zusammenhang zwischen vermehrter Gefäßsteifheit der Aorta und verminderten T50-Werten gezeigt werden [95]. Auch zeigten sich bei bereits bestehender Koronarer-Herzkrankheit eine vermehrte Progression der Verkalkung bei niedrigeren T50-Werten [130]. Vor diesem Hintergrund wurde im Rahmen dieser Arbeit T50 hinsichtlich der Testgütekriterien zur Identifizierung von PHA-Patienten mit moderater bis ausgeprägter Gefäßverkalkung untersucht. Dabei konnten ab einem *Cut-Off-Wert* von 337.5 Minuten Patienten mit einem *Agatston-Score* über 100 und somit moderater bis ausgeprägter Gefäßverkalkung identifiziert werden. Spannenderweise liegt der *Cut-off-Wert* recht nahe an dem Mittelwert in der Allgemeinbevölkerung bei 329 ( $\pm 58$ ) Minuten [103]. Dies impliziert, dass T50 innerhalb einer Risikopopulation als mögliches diagnostisches Tool eingesetzt werden könnte, um Patienten mit hoher Gefäßverkalkung und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko zu selektieren. Bezogen auf PHA-Patienten wird Aldosteron eine Schlüsselrolle für die im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung vermehrte Gefäßverkalkung zugesprochen [57, 131]. Eine erhöhte Verkalkung der Aorta abdominalis wurde bei Mäusen mit PHA bereits nachgewiesen, ebenso eine Regredienz der Veränderungen unter Therapie mit MRA [87]. Im Rahmen dieser Arbeit konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen *Agatston-Score* und Aldosteron bzw. ARQ gezeigt werden. Insgesamt bleibt dabei zu beachten, dass die untersuchte Stichprobengröße recht klein war. Um eine Aussage bezüglich der Effekte des Aldosteroneszess auf die Verkalkungsneigung zu treffen, wäre der Vergleich zu einer Kontrollgruppe sinnvoll und notwendig. Dies war bei nicht vorliegenden CT-Untersuchungen der RH-Patienten im Rahmen dieser Arbeit leider nicht möglich.

#### **4.6 T50 und *Follow-up* nach Therapie bei PHA und RH-Patienten**

Im Rahmen dieser Arbeit wurde zudem T50 bei PHA- und RH-Patienten sowohl vor als auch nach Therapie ausgewertet. Anders als primär vermutet fand sich bei den PHA-Patienten eine signifikante Reduktion von T50 nach Therapie um im Mittel 25.68 ( $\pm 49.63$ ) Minuten und somit eine erhöhte Verkalkungsenigung des Blutserums nach Therapie. Auch bei den RH-Patienten fand sich eine Abnahme von T50 um im Mittel 14.04 ( $\pm 41.88$ ) Minuten, jedoch ohne statistische Signifikanz. Der longitudinale Verlauf von T50 wurde bisher kaum untersucht. Eine Studie an Hämodialysepatienten zeigte, dass der Abfall von T50 von  $246 \pm 64$  auf  $190 \pm 68$  Minuten innerhalb von 2 Jahren bei Hämodialysepatienten ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität in dieser Kohorte war [132]. Durch eine adäquate Einstellung des Blutdrucks wurde sowohl bei RH- als auch bei PHA-Patienten in der Literatur mehrfach eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität beschrieben [133-135]. Zumindest vor Therapie korrelierte T50 innerhalb dieser Arbeit mit dem berechneten ACSVD-Score, nach Therapie zeigte sich jedoch eine T50-Verringerung bei PHA- und RH-Patienten. Die Einordnung der tatsächlichen klinischen Relevanz der T50-Erniedrigung bei PHA- und RH-Patienten nach Therapie bleibt an dieser Stelle schwierig, da innerhalb unserer Studienpopulationen prospektive Daten bezüglich der kardiovaskulären Mortalität fehlen. Hier wäre sicherlich die Untersuchung einer größeren Studienpopulation über einen deutlich längeren Zeitraum sinnvoll. Um mögliche Ursachen für die mittlere T50-Reduktion trotz Therapie innerhalb dieser Arbeit zu identifizieren, wurden die Population in zwei Gruppen unterteilt, Patienten mit T50-Verminderung und Patienten mit gleichbleibenden oder steigenden T50-Werten, und die Daten getrennt voneinander ausgewertet. Dabei fanden sich bei den PHA-Patienten mit T50-Verminderung im Mittel initial höhere Calciumwerte als bei den T50-stabilen Patienten. In der Literatur wurde bereits eine Assoziation zwischen hohen Serumcalciumwerten und verminderten T50 beschrieben [95, 96]. Zudem konnte eine signifikante Reduktion von T50 durch die Einnahme oraler Calciumsubstitution gezeigt werden [136]. Somit stellt die im Mittel erhöhte Calciumkonzentration bei PHA-Patienten mit T50-Verminderung einen möglichen Erklärungsansatz und ein therapeutisches Ziel dar. Es wurden wie oben aufgeführt bereits mehrfach Zusammenhänge zwischen dem RAAS und dem Calciumhaushalt beschrieben [137] [126]. Dabei scheint das Parathormon (PTH) das Bindeglied zwischen den Systemen darzustellen. Bei Aldosteronexzess im Rahmen eines PHA wurde ebenfalls ein Anstieg von PTH beobachtet [128]. Zudem besteht bei PHA-Patienten eine erhöhte Inzidenz von Osteoporose der Allgemeinbevölkerung [122]. Es wird vermutet, dass die erhöhte PTH-Sekretion beim PHA durch Aldosteron direkt und indirekt

stimuliert wird. Wie bereits beschrieben fördert die aldosteronvermittelte Natriumrückresorption indirekt die renale Ausscheidung von Calcium und führt zu einem Abfall des ionisierten Calciums [120]. Die erhöhten renalen Calciumverluste steigern dabei kompensatorisch die PTH-Sekretion. Zudem scheinen die Parathormon-produzierenden Hauptzellen der Nebenschilddrüse ebenfalls MR-Rezeptoren zu exprimieren, was eine direkte Einflussnahme von Aldosteron auf die PTH-Sekretion nahelegt [138]. Andersherum konnten ebenfalls Typ-1-PTH-Rezeptoren in den Aldosteron-produzierenden Nebennierenrindennoduli nachgewiesen werden [138]. Insgesamt zeichnet sich das Bild einer wechselseitigen Einflussnahme von Aldosteron und PTH [126]. Vor diesem Hintergrund könnte die T50-Verminderung bei PHA-Patienten mit höheren Serumcalcium zu Beginn des Beobachtungszeitraumes ebenfalls ein Ausdruck der Interaktion zwischen Parathormon und Aldosteron darstellen, insbesondere da sich dieses Ergebnis in der Gruppe mit RH-Patienten nicht zeigten. Inwieweit die höheren Calciumkonzentrationen mit der Einnahme von Vitamin-D-Präparaten assoziiert waren, ließ sich innerhalb der PHA-Gruppe aufgrund der oftmals selbstständigen Einnahme seitens Patienten retrospektiv nicht eruieren. Ein weiteres Ergebnis der Analyse war ein Anstieg der Phosphatkonzentration innerhalb der Gruppe der T50-Verminderung um  $0.11 (\pm 0.14)$  mmol/l, während die T50-stabilen Patienten im Mittel einen Abfall von Phosphat um  $-0.04 (\pm 0.14)$  mmol/l zeigten. Phosphat gilt ebenfalls als Einflussfaktor auf T50, wobei eine Erhöhung der Phosphatkonzentration mit einer Verminderung von T50 assoziiert ist [92]. Bei Dialysepatienten konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe von hochdosierten Phosphatbindern eine relevante Reduktion des Serumphosphatspiegels und ein Anstieg von T50 erreicht wird [139]. Aldosteron wurde zudem als Trigger der Phosphat-induzierten Verkalkung beschrieben [140]. Somit stellt die Änderung der Phosphatkonzentration eine mögliche Erklärung für die Mittlere T50-Verminderung bei PHA-Patienten nach Therapie dar. Des Weiteren fand sich bei PHA-Patienten mit T50-Verminderung ein mittlerer Abfall der Magnesiumkonzentration um  $-0.03 (\pm 0.03)$  mmol/l, während innerhalb der Gruppe T50-stabiler PHA-Patienten Magnesium im Mittel um  $0.03 (\pm 0.04)$  mmol/l anstieg. Es konnte ein linearer Zusammenhang zwischen T50 und Magnesium gezeigt werden. Pro Erhöhung der Magnesiumkonzentration um  $0.01$  mmol/l kam es zum Anstieg von T50 um  $7.39$  (SD  $\pm 1,71$ ). Eine erhöhte Aldosteronsekretion ist mit einem Magnesiummangel assoziiert [141]. Der genaue Zusammenhang ist bisher unklar, als Grund dafür wird eine vermehrte Ausscheidung von Magnesium mit dem Urin vermutet [142]. Über die vermehrte Expression des endothelialen Natriumkanals und der Natrium-Kalium-ATPase in distalen Tubulus und Sammelrohr steigert Aldosteron die

Natriumrückresorption. Das dadurch entstandene lumenegative transepitheliale Potential mindert die Magnesiumrückresorption und steigert damit die renale Ausscheidung [121, 142]. Umgekehrt sind hohe Magnesiumspiegel mit einer Reduktion des Serumaldosterons assoziiert [143]. Durch die Therapie mittels AAE oder MRA konnte der Einfluss von Aldosteron auf Magnesium vermindert werden [144]. Hypomagnesiämie gilt ebenfalls als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse, sodass die Magnesiumgabe bereits als Präventionsmaßnahme diskutiert wird [145, 146]. Bezogen auf T50 scheint es ebenfalls so, als hätte Magnesium eine protektive Wirkung. Bei CKD-Patienten in Stadium 3 und 4 konnte durch die Substitution von oralem Magnesium ein signifikanter Anstieg von T50 erreicht werden [147]. Effekte auf die tatsächliche Gefäßverkalkung konnten zumindest bei der CKD bisher nicht gezeigt werden [148, 149]. Insgesamt scheint also auch innerhalb dieser Arbeit eine durch Aldosteron vermittelte Änderung der Magnesiumkonzentration eine mögliche Erklärung für die mittlere T50-Verminderung bei PHA-Patienten zu sein. Auch eine Assoziation zum kardiovaskulären Risiko, unabhängig von der tatsächlichen Gefäßverkalkung, wäre möglich. Mit der oralen Magnesiumsubstitution bietet sich hier sogar ein potenzieller therapeutischer Angriffspunkt, der sowohl protektiv auf T50 als auch auf kardiovaskuläre Ereignisse wirken könnte. Eine randomisierte kontrollierte Studie zu den Effekten von Magnesium Substitution auf T50 bei PHA-Patienten sowie eine langfristige Datenerhebung zu kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität wären in diesem Fall sicherlich sinnvoll. Die RH-Patienten, deren mittlere T50-Verminderung nicht signifikant war, wurden ebenfalls innerhalb der getrennten Gruppen T50-Verminderung und T50-stabil untersucht. Dabei zeigte sich bei den Patienten mit T50-Verminderung zum Zeitpunkt vor Therapie mit  $56.67 (\pm 26.67)$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> eine im Mittel schlechtere Nierenfunktion als bei den T50-stabilen Patienten, deren eGFR im Mittel bei  $87.23 (\pm 27.15)$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> lag. Eine Assoziation zwischen T50-Änderung und Änderung der eGFR zeigte sich nicht. In der Literatur konnte ein Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und T50 bisher nicht hergestellt werden [96].

Zusammenfassend ließen sich bei den PHA-Patienten Assoziationen zwischen der mittleren T50-Verminderung und Calcium, Phosphat und Magnesium herstellen. Zu allen drei Elektrolyten wurden Zusammenhänge zum Aldosteron beschrieben, die in ihrer Komplexität noch nicht ganz verstanden sind. Ggfs. liegt hier ein weiterer Erklärungsansatz für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko beim PHA. Dies wird dadurch unterstützt, dass bei den RH-Patienten, die keine signifikante Verminderung von T50 zeigten, kein relevanter

Einflussfaktor identifiziert werden konnte. Eine orale Substitution ist somit als therapeutische Strategie zur Verbesserung der Verkalkungsneigung des Serums und ggfs. Reduktion des kardiovaskulären Risikos denkbar. Dies erfordert jedoch umfassende weitere Studien.

#### **4.5 Stärken und Schwächen der Arbeit**

Bei der Interpretation der Beschriebenen Ergebnisse gibt es einige Einschränkungen. Zunächst einmal handelt es sich mit 56 PHA-Patienten und 28 RH-Patienten um eine kleine Kohorte. Bei Werten mit großer Streuung auch innerhalb einer Kohorte, beispielsweise Aldosteron, ARQ und auch T50 ist somit eine Veränderung der Statistik durch Ausreißer denkbar. Dadurch könnten auch einzelne Ergebnisse statistisch nicht signifikant gewesen sein, während sich in einer größeren Kohorte ein Zusammenhang gezeigt hätte. Zudem konnten keine Vergleiche zu einer gesunden Kontrollgruppe hergestellt werden. Bezüglich der Beurteilung des kardiovaskulären Risikos wurde mit dem *ACSVD-Score* zwar ein etabliertes Tool eingesetzt, jedoch war damit lediglich die Beurteilung des errechneten, theoretischen Risikos möglich. Aussagen zur tatsächlichen kardiovaskulären Mortalität würden eine längere Beobachtungsdauer als in dieser Arbeit möglich erfordern. An Stärken der Studie lässt sich hervorheben, dass wenn auch über einen kurzen Zeitraum, die Daten der PHA- und RH-Patienten zu zwei Zeitpunkten, vor und nach Therapie, untersucht werden konnten. Auch erfolgte die Datenerhebung sowohl bei PHA- als auch bei RH-Patienten innerhalb eines Zentrums, sodass das Vorgehen nach einem standardisierten Protokoll erfolgte und alle Proben vor Messung von T50 gleichermaßen aufgearbeitet wurden. Auch die laborchemischen Parameter wurden mit den gleichen Labormethoden gemessen. Zudem konnten die Ergebnisse der T50-Messungen mit tatsächlicher Gefäßverkalkung verglichen werden. Trotz einiger Einschränkungen bilden die Ergebnisse mit dem derzeitigen Stand der Literatur ein schlüssiges Bild ab.

#### **4.7 Schlussfolgerungen**

Innerhalb dieser Arbeit konnte bei PHA-Patienten die Verkalkungsneigung, die tatsächliche Gefäßverkalkung und das kardiovaskuläre Risiko untersucht und miteinander in Zusammenhang gebracht werden. Ziel war dabei, den Einfluss von Aldosteron auf die Gefäßverkalkung und die Verkalkungsneigung herauszuarbeiten, insbesondere im Hinblick auf das bei PHA-Patienten erhöhte kardiovaskuläre Risiko.

Es konnte gezeigt werden, dass bei PHA-Patienten ein hoher ARQ sowie eine höhere tatsächliche Gefäßverkalkung mit höherer Verkalkungsneigung assoziiert sind. Zudem korrelierte die Verkalkungsneigung bei PHA-Patienten mit dem berechneten 10-Jahres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität. Die leitliniengerechte Therapie führte bei PHA-Patienten nicht zu einer geringeren Verkalkungsneigung, jedoch konnten Zusammenhänge zu Veränderungen des Elektrolythaushaltes, insbesondere der Magnesiumkonzentration hergestellt werden. Durch Magnesiumsubstitution bietet sich an dieser Stelle ein potenzieller therapeutischer Ansatz zur Reduktion der Verkalkungsneigung und des kardiovaskulären Risikos. Bei den PHA-Patienten stach der ARQ als Einflussfaktor auf T50 hervor, während bei den RH-Patienten klassische Faktoren, wie HDL und Phosphat, überwogen.

Insgesamt stützen die Ergebnisse in ihrer Gesamtheit die Rolle von Aldosteron als Schlüsselfaktor in der vermehrten kardiovaskulären Mortalität und Gefäßverkalkung bei PHA-Patienten. Weiterführende Untersuchungen, insbesondere zur Eignung von T50 als prädiktiver Faktor bei PHA-Patienten bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse und Gefäßverkalkung sowie den Effekten einer Magnesiumsubstitution wären sicherlich sinnvoll.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Redon, J., et al., *Impact of hypertension on mortality and cardiovascular disease burden in patients with cardiovascular risk factors from a general practice setting: the ESCARVAL-risk study*. J Hypertens, 2016. **34**(6): p. 1075-83.
2. Gu, Q., et al., *Association of Hypertension Treatment and Control With All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Among US Adults With Hypertension*. American Journal of Hypertension, 2010. **23**(1): p. 38-45.
3. Forouzanfar, M.H., et al., *Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015*. Jama, 2017. **317**(2): p. 165-182.
4. Lacey, B., et al., *Age-specific association between blood pressure and vascular and non-vascular chronic diseases in 0.5 million adults in China: a prospective cohort study*. Lancet Glob Health, 2018. **6**(6): p. e641-e649.
5. *Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants*. Lancet, 2021. **398**(10304): p. 957-980.
6. Neuhauser, H., M. Thamm, and U. Ellert, *[Blood pressure in Germany 2008-2011: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2013. **56**(5-6): p. 795-801.
7. Neuhauser, H., R. Kuhnert, and S. Born, *12-Month prevalence of hypertension in Germany*. J Health Monit, 2017. **2**(1): p. 51-57.
8. Brant, L.C.C., et al., *The Burden of Resistant Hypertension Across the World*. Curr Hypertens Rep, 2022. **24**(3): p. 55-66.
9. Judd, E. and D.A. Calhoun, *Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes*. J Hum Hypertens, 2014. **28**(8): p. 463-8.
10. *Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*. Jama, 2002. **288**(23): p. 2981-97.
11. Daugherty, S.L., et al., *Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients*. Circulation, 2012. **125**(13): p. 1635-42.
12. Chiong, J.R., et al., *Secondary hypertension: current diagnosis and treatment*. Int J Cardiol, 2008. **124**(1): p. 6-21.
13. Rossi, G.P., et al., *Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension*. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2020. **27**(6): p. 547-560.
14. Mancia, G., et al., *2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA)*. J Hypertens, 2023. **41**(12): p. 1874-2071.
15. Charles, L., J. Triscott, and B. Dobbs, *Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause*. Am Fam Physician, 2017. **96**(7): p. 453-461.
16. Mosso, L., et al., *Primary aldosteronism and hypertensive disease*. Hypertension, 2003. **42**(2): p. 161-5.
17. Charoensri, S. and A.F. Turcu, *Primary Aldosteronism Prevalence - An Unfolding Story*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2023. **131**(7-08): p. 394-401.
18. Brown, J.M., et al., *The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study*. Ann Intern Med, 2020. **173**(1): p. 10-20.
19. Zennaro, M.C., S. Boulkroun, and F.L. Fernandes-Rosa, *Pathogenesis and treatment of primary aldosteronism*. Nat Rev Endocrinol, 2020. **16**(10): p. 578-589.
20. Patel, S., et al., *Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies*. Biomed Pharmacother, 2017. **94**: p. 317-325.

21. Nabi, A.H. and F. Suzuki, *Biochemical properties of renin and prorenin binding to the (pro)renin receptor*. *Hypertens Res*, 2010. **33**(2): p. 91-7.
22. Le, D., et al., *Two Opposing Functions of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) That Links Hypertension, Dementia, and Aging*. *Int J Mol Sci*, 2021. **22**(24).
23. Kawai, T., et al., *AT1 receptor signaling pathways in the cardiovascular system*. *Pharmacol Res*, 2017. **125**(Pt A): p. 4-13.
24. Barrett, P.Q., et al., *Role of calcium in angiotensin II-mediated aldosterone secretion*. *Endocr Rev*, 1989. **10**(4): p. 496-518.
25. Lopes, C.M., et al., *PIP2 hydrolysis underlies agonist-induced inhibition and regulates voltage gating of two-pore domain K<sup>+</sup> channels*. *J Physiol*, 2005. **564**(Pt 1): p. 117-29.
26. White, C.N., et al., *Angiotensin II inhibits the Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pump via PKC-dependent activation of NADPH oxidase*. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009. **296**(4): p. C693-700.
27. Barrett, P.Q., et al., *Role of voltage-gated calcium channels in the regulation of aldosterone production from zona glomerulosa cells of the adrenal cortex*. *J Physiol*, 2016. **594**(20): p. 5851-5860.
28. Bandulik, S., *Of channels and pumps: different ways to boost the aldosterone?* *Acta Physiol (Oxf)*, 2017. **220**(3): p. 332-360.
29. Douglas, W.W. and R.P. Rubin, *The role of calcium in the secretory response of the adrenal medulla to acetylcholine*. *J Physiol*, 1961. **159**(1): p. 40-57.
30. Bassett, M.H., P.C. White, and W.E. Rainey, *The regulation of aldosterone synthase expression*. *Mol Cell Endocrinol*, 2004. **217**(1-2): p. 67-74.
31. Arakane, F., et al., *Phosphorylation of steroidogenic acute regulatory protein (StAR) modulates its steroidogenic activity*. *J Biol Chem*, 1997. **272**(51): p. 32656-62.
32. Cherradi, N., Y. Brandenburger, and A.M. Capponi, *Mitochondrial regulation of mineralocorticoid biosynthesis by calcium and the StAR protein*. *Eur J Endocrinol*, 1998. **139**(3): p. 249-56.
33. MacKenzie, S.M., J.C. van Kralingen, and E. Davies, *Regulation of Aldosterone Secretion*. *Vitam Horm*, 2019. **109**: p. 241-263.
34. Quinn, S.J., M.C. Cornwall, and G.H. Williams, *Electrophysiological responses to angiotensin II of isolated rat adrenal glomerulosa cells*. *Endocrinology*, 1987. **120**(4): p. 1581-9.
35. Kanazirska, M.V., et al., *Single K<sup>+</sup> channels in adrenal zona glomerulosa cells. II. Inhibition by angiotensin II*. *Am J Physiol*, 1992. **263**(4 Pt 1): p. E760-5.
36. Himathongkam, T., R.G. Dluhy, and G.H. Williams, *Potassium-aldosterone-renin interrelationships*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1975. **41**(1): p. 153-9.
37. Guagliardo, N.A., et al., *Minireview: aldosterone biosynthesis: electrically gated for our protection*. *Endocrinology*, 2012. **153**(8): p. 3579-86.
38. El Ghorayeb, N., I. Bourdeau, and A. Lacroix, *Role of ACTH and Other Hormones in the Regulation of Aldosterone Production in Primary Aldosteronism*. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2016. **7**: p. 72.
39. Johnston, J.G., et al., *Aldosterone: Renal Action and Physiological Effects*. *Compr Physiol*, 2023. **13**(2): p. 4409-4491.
40. Turcu, A.F., J. Yang, and A. Vaidya, *Primary aldosteronism - a multidimensional syndrome*. *Nat Rev Endocrinol*, 2022. **18**(11): p. 665-682.
41. Williams, T.A. and M. Reincke, *Pathophysiology and histopathology of primary aldosteronism*. *Trends Endocrinol Metab*, 2022. **33**(1): p. 36-49.
42. Vaidya, A., et al., *The Expanding Spectrum of Primary Aldosteronism: Implications for Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment*. *Endocr Rev*, 2018. **39**(6): p. 1057-1088.
43. Lin, C.H., et al., *Aldosterone-to-renin ratio (ARR) as a screening tool for primary aldosteronism (PA)*. *J Formos Med Assoc*, 2024. **123** Suppl 2: p. S98-s103.
44. Funder, J.W., et al., *The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016. **101**(5): p. 1889-916.
45. Stowasser, M., et al., *Laboratory investigation of primary aldosteronism*. *Clin Biochem Rev*, 2010. **31**(2): p. 39-56.

46. El-Asmar, N., A. Rajpal, and B.M. Arafah, *Primary Hyperaldosteronism: Approach to Diagnosis and Management*. Med Clin North Am, 2021. **105**(6): p. 1065-1080.
47. Buffolo, F., et al., *Subtype Diagnosis of Primary Aldosteronism: Is Adrenal Vein Sampling Always Necessary?* Int J Mol Sci, 2017. **18**(4).
48. Shifman, B.M., et al., [*Primary hyperaldosteronism: difficulties in diagnosis*]. Ter Arkh, 2019. **91**(10): p. 91-99.
49. Mendiratta-Lala, M., et al., *Adrenal Imaging*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2017. **46**(3): p. 741-759.
50. Zhou, Y., et al., *Diagnostic accuracy of adrenal imaging for subtype diagnosis in primary aldosteronism: systematic review and meta-analysis*. BMJ Open, 2020. **10**(12): p. e038489.
51. Betz, M.J. and C.J. Zech, *Adrenal venous sampling in the diagnostic workup of primary aldosteronism*. Br J Radiol, 2022. **95**(1129): p. 20210311.
52. Reincke, M., et al., *Diagnosis and treatment of primary aldosteronism*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021. **9**(12): p. 876-892.
53. Reincke, M., et al., *Observational study mortality in treated primary aldosteronism: the German Conn's registry*. Hypertension, 2012. **60**(3): p. 618-24.
54. Meng, Z., et al., *Long-Term Mortality for Patients of Primary Aldosteronism Compared With Essential Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Front Endocrinol (Lausanne), 2020. **11**: p. 121.
55. Hundemer, G.L., et al., *Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018. **6**(1): p. 51-59.
56. Catena, C., et al., *Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment*. Arch Intern Med, 2008. **168**(1): p. 80-5.
57. Lang, F., et al., *Vascular calcification--is aldosterone a culprit?* Nephrol Dial Transplant, 2013. **28**(5): p. 1080-4.
58. Lusis, A.J., *Atherosclerosis*. Nature, 2000. **407**(6801): p. 233-41.
59. Jebari-Benslaiman, S., et al., *Pathophysiology of Atherosclerosis*. Int J Mol Sci, 2022. **23**(6).
60. Mudau, M., et al., *Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis*. Cardiovasc J Afr, 2012. **23**(4): p. 222-31.
61. Steinbrecher, U.P., H.F. Zhang, and M. Lougheed, *Role of oxidatively modified LDL in atherosclerosis*. Free Radic Biol Med, 1990. **9**(2): p. 155-68.
62. Falk, E., *Pathogenesis of atherosclerosis*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(8 Suppl): p. C7-12.
63. Nagata, D., et al., *Molecular mechanism of the inhibitory effect of aldosterone on endothelial NO synthase activity*. Hypertension, 2006. **48**(1): p. 165-71.
64. Briet, M., et al., *Aldosterone-Induced Vascular Remodeling and Endothelial Dysfunction Require Functional Angiotensin Type 1a Receptors*. Hypertension, 2016. **67**(5): p. 897-905.
65. Chou, C.H., et al., *Aldosterone Impairs Vascular Smooth Muscle Function: From Clinical to Bench Research*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(11): p. 4339-47.
66. Sun, Y., et al., *Aldosterone-induced inflammation in the rat heart : role of oxidative stress*. Am J Pathol, 2002. **161**(5): p. 1773-81.
67. McCurley, A., et al., *Direct regulation of blood pressure by smooth muscle cell mineralocorticoid receptors*. Nat Med, 2012. **18**(9): p. 1429-33.
68. Blasi, E.R., et al., *Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats*. Kidney Int, 2003. **63**(5): p. 1791-800.
69. Lee, S.J., I.K. Lee, and J.H. Jeon, *Vascular Calcification-New Insights Into Its Mechanism*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(8).
70. Anugula, D., et al., *Extra-coronary Calcification and Cardiovascular Events: What Do We Know and Where Are We Heading?* Curr Atheroscler Rep, 2022. **24**(10): p. 755-766.
71. Mehta, A., et al., *Independent Association of Lipoprotein(a) and Coronary Artery Calcification With Atherosclerotic Cardiovascular Risk*. J Am Coll Cardiol, 2022. **79**(8): p. 757-768.
72. Gomez, D. and G.K. Owens, *Smooth muscle cell phenotypic switching in atherosclerosis*. Cardiovasc Res, 2012. **95**(2): p. 156-64.

73. Owens, G.K., *Regulation of differentiation of vascular smooth muscle cells*. *Physiol Rev*, 1995. **75**(3): p. 487-517.
74. Cao, G., et al., *How vascular smooth muscle cell phenotype switching contributes to vascular disease*. *Cell Commun Signal*, 2022. **20**(1): p. 180.
75. Durham, A.L., et al., *Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness*. *Cardiovasc Res*, 2018. **114**(4): p. 590-600.
76. Wada, T., et al., *Calcification of vascular smooth muscle cell cultures: inhibition by osteopontin*. *Circ Res*, 1999. **84**(2): p. 166-78.
77. Shanahan, C.M., et al., *Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate*. *Circ Res*, 2011. **109**(6): p. 697-711.
78. Chen, L., et al., *Increased Complement 3 With Suppression of miR-145 Induces the Synthetic Phenotype in Vascular Smooth Muscle Cells From Spontaneously Hypertensive Rats*. *J Am Heart Assoc*, 2019. **8**(10): p. e012327.
79. Zickler, D., et al., *Tumour necrosis factor- $\alpha$  in uraemic serum promotes osteoblastic transition and calcification of vascular smooth muscle cells via extracellular signal-regulated kinases and activator protein 1/c-FOS-mediated induction of interleukin 6 expression*. *Nephrol Dial Transplant*, 2018. **33**(4): p. 574-585.
80. Song, Y., et al., *TLR4/NF- $\kappa$ B/Ceramide signaling contributes to Ox-LDL-induced calcification of human vascular smooth muscle cells*. *Eur J Pharmacol*, 2017. **794**: p. 45-51.
81. Villa-Bellosta, R., *Vascular Calcification: Key Roles of Phosphate and Pyrophosphate*. *Int J Mol Sci*, 2021. **22**(24).
82. Heo, J., et al., *Vascular Smooth Muscle Cell-Derived Exosomal MicroRNAs Regulate Endothelial Cell Migration Under PDGF Stimulation*. *Cells*, 2020. **9**(3).
83. Papetti, M., et al., *FGF-2 antagonizes the TGF- $\beta$ 1-mediated induction of pericyte  $\alpha$ -smooth muscle actin expression: a role for myf-5 and Smad-mediated signaling pathways*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003. **44**(11): p. 4994-5005.
84. Gao, J.W., et al., *Aldosterone enhances high phosphate-induced vascular calcification through inhibition of AMPK-mediated autophagy*. *J Cell Mol Med*, 2020. **24**(23): p. 13648-13659.
85. Jaffe, I.Z., et al., *Mineralocorticoid receptor activation promotes vascular cell calcification*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007. **27**(4): p. 799-805.
86. Li, X.Z., et al., *Upregulated LncRNA H19 Sponges MiR-106a-5p and Contributes to Aldosterone-Induced Vascular Calcification via Activating the Runx2-Dependent Pathway*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023. **43**(9): p. 1684-1699.
87. Voelkl, J., et al., *Spiroonolactone ameliorates PIT1-dependent vascular osteoinduction in klotho-hypomorphic mice*. *J Clin Invest*, 2013. **123**(2): p. 812-22.
88. Heiss, A., et al., *Structural basis of calcification inhibition by  $\alpha$  2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles*. *J Biol Chem*, 2003. **278**(15): p. 13333-41.
89. Silaghi, C.N., et al., *Calciprotein Particles and Serum Calcification Propensity: Hallmarks of Vascular Calcifications in Patients with Chronic Kidney Disease*. *J Clin Med*, 2020. **9**(5).
90. Kutikhin, A.G., et al., *Calciprotein Particles: Balancing Mineral Homeostasis and Vascular Pathology*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021. **41**(5): p. 1607-1624.
91. Heiss, A., et al., *Structural dynamics of a colloidal protein-mineral complex bestowing on calcium phosphate a high solubility in biological fluids*. *Biointerphases*, 2007. **2**(1): p. 16-20.
92. Pasch, A., et al., *Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum*. *J Am Soc Nephrol*, 2012. **23**(10): p. 1744-52.
93. Köppert, S., et al., *Cellular Clearance and Biological Activity of Calciprotein Particles Depend on Their Maturation State and Crystallinity*. *Front Immunol*, 2018. **9**: p. 1991.
94. Aghagolzadeh, P., et al., *Calcification of vascular smooth muscle cells is induced by secondary calciprotein particles and enhanced by tumor necrosis factor- $\alpha$* . *Atherosclerosis*, 2016. **251**: p. 404-414.

95. Smith, E.R., et al., *Serum calcification propensity predicts all-cause mortality in predialysis CKD*. J Am Soc Nephrol, 2014. **25**(2): p. 339-48.
96. Bielez, B., et al., *Calcification Propensity of Serum is Independent of Excretory Renal Function*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 17941.
97. Kim, H., et al., *Serum calcification propensity and its association with biochemical parameters and bone mineral density in hemodialysis patients*. Kidney Res Clin Pract, 2023. **42**(2): p. 262-271.
98. Ter Braake, A.D., et al., *Calcioprotein particle inhibition explains magnesium-mediated protection against vascular calcification*. Nephrol Dial Transplant, 2020. **35**(5): p. 765-773.
99. Voelkl, J., et al., *Zinc Inhibits Phosphate-Induced Vascular Calcification through TNFAIP3-Mediated Suppression of NF- $\kappa$ B*. J Am Soc Nephrol, 2018. **29**(6): p. 1636-1648.
100. Alesutan, I., et al., *Circulating uromodulin inhibits vascular calcification by interfering with pro-inflammatory cytokine signalling*. Cardiovasc Res, 2021. **117**(3): p. 930-941.
101. Mencke, R., et al., *Serum calcification propensity is associated with HbA1c in type 2 diabetes mellitus*. BMJ Open Diabetes Res Care, 2021. **9**(1).
102. Pasch, A., et al., *Blood Calcification Propensity, Cardiovascular Events, and Survival in Patients Receiving Hemodialysis in the EVOLVE Trial*. Clin J Am Soc Nephrol, 2017. **12**(2): p. 315-322.
103. Eelderink, C., et al., *Serum Calcification Propensity and the Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality in the General Population: The PREVEND Study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020. **40**(8): p. 1942-1951.
104. Bundy, J.D., et al., *Serum Calcification Propensity and Clinical Events in CKD*. Clin J Am Soc Nephrol, 2019. **14**(11): p. 1562-1571.
105. Bostom, A., et al., *Serum Calcification Propensity and Fetuin-A: Biomarkers of Cardiovascular Disease in Kidney Transplant Recipients*. Am J Nephrol, 2018. **48**(1): p. 21-31.
106. Matsushita, K., et al., *Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease*. Nat Rev Nephrol, 2022. **18**(11): p. 696-707.
107. Zununi Vahed, S., et al., *Vascular Calcification: An Important Understanding in Nephrology*. Vasc Health Risk Manag, 2020. **16**: p. 167-180.
108. Dahle, D.O., et al., *Serum Calcification Propensity Is a Strong and Independent Determinant of Cardiac and All-Cause Mortality in Kidney Transplant Recipients*. Am J Transplant, 2016. **16**(1): p. 204-12.
109. Williams, B., et al., *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)*. European Heart Journal, 2018. **39**(33): p. 3021-3104.
110. Shidlovskiy, V.O., et al., *Laboratory Diagnostics of Primary Hyperaldosteronism and its Peculiarities (Literature Review)*. J Med Life, 2019. **12**(3): p. 215-220.
111. Neels, J.G., G. Leftheriotis, and G. Chinetti, *Atherosclerosis Calcification: Focus on Lipoproteins*. Metabolites, 2023. **13**(3).
112. Akers, E.J., S.J. Nicholls, and B.A. Di Bartolo, *Plaque Calcification: Do Lipoproteins Have a Role?* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019. **39**(10): p. 1902-1910.
113. Goff, D.C., Jr., et al., *2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation, 2014. **129**(25 Suppl 2): p. S49-73.
114. van der Bijl, N., et al., *Assessment of Agatston coronary artery calcium score using contrast-enhanced CT coronary angiography*. AJR Am J Roentgenol, 2010. **195**(6): p. 1299-305.
115. Agatston, A.S., et al., *Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography*. J Am Coll Cardiol, 1990. **15**(4): p. 827-32.
116. Prejbisz, A., et al., *Cardiovascular Risk in Primary Hyperaldosteronism*. Horm Metab Res, 2015. **47**(13): p. 973-80.

117. Oliveras, A. and A. de la Sierra, *Resistant hypertension: patient characteristics, risk factors, co-morbidities and outcomes*. J Hum Hypertens, 2014. **28**(4): p. 213-7.
118. Düsing, P., et al., *Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches*. J Mol Med (Berl), 2021. **99**(3): p. 335-348.
119. Zawada, A.M., et al., *Assessment of a serum calcification propensity test for the prediction of all-cause mortality among hemodialysis patients*. BMC Nephrol, 2023. **24**(1): p. 35.
120. Rossi, E., et al., *Alterations of calcium metabolism and of parathyroid function in primary aldosteronism, and their reversal by spironolactone or by surgical removal of aldosterone-producing adenomas*. Am J Hypertens, 1995. **8**(9): p. 884-93.
121. Vidal, A., et al., *Calcium paradox of aldosteronism and the role of the parathyroid glands*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006. **290**(1): p. H286-94.
122. Wang, A., et al., *Bone and mineral metabolism in patients with primary aldosteronism: A systematic review and meta-analysis*. Front Endocrinol (Lausanne), 2022. **13**: p. 1027841.
123. Bronner, F., *Renal calcium transport: mechanisms and regulation--an overview*. Am J Physiol, 1989. **257**(5 Pt 2): p. F707-11.
124. Chhokar, V.S., et al., *Hyperparathyroidism and the calcium paradox of aldosteronism*. Circulation, 2005. **111**(7): p. 871-8.
125. Byon, C.H., et al., *Oxidative stress induces vascular calcification through modulation of the osteogenic transcription factor Runx2 by AKT signaling*. J Biol Chem, 2008. **283**(22): p. 15319-27.
126. Vaidya, A., J.M. Brown, and J.S. Williams, *The renin-angiotensin-aldosterone system and calcium-regulatory hormones*. J Hum Hypertens, 2015. **29**(9): p. 515-21.
127. Pilz, S., et al., *Hyperparathyroidism in patients with primary aldosteronism: cross-sectional and interventional data from the GEMO study*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(1): p. E75-9.
128. Brown, J., et al., *Aldosterone, parathyroid hormone, and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: the multi-ethnic study of atherosclerosis*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(2): p. 490-9.
129. Turner, M.E., et al., *Phosphate in Cardiovascular Disease: From New Insights Into Molecular Mechanisms to Clinical Implications*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2024. **44**(3): p. 584-602.
130. Bundy, J.D., et al., *Serum Calcification Propensity and Coronary Artery Calcification Among Patients With CKD: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study*. Am J Kidney Dis, 2019. **73**(6): p. 806-814.
131. Lang, F., et al., *Impact of aldosterone on osteoinductive signaling and vascular calcification*. Nephron Physiol, 2014. **128**(1-2): p. 40-5.
132. Lorenz, G., et al., *Worsening calcification propensity precedes all-cause and cardiovascular mortality in haemodialyzed patients*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 13368.
133. Akumwami, S., et al., *Possible organ-protective effects of renal denervation: insights from basic studies*. Hypertens Res, 2023. **46**(12): p. 2661-2669.
134. Rey-García, J. and R.R. Townsend, *Renal Denervation: A Review*. Am J Kidney Dis, 2022. **80**(4): p. 527-535.
135. Chen, S.Y., et al., *Cardiovascular outcomes and all-cause mortality in primary aldosteronism after adrenalectomy or mineralocorticoid receptor antagonist treatment: a meta-analysis*. Eur J Endocrinol, 2022. **187**(6): p. S47-s58.
136. Bristow, S.M., et al., *Acute and 3-month effects of calcium carbonate on the calcification propensity of serum and regulators of vascular calcification: secondary analysis of a randomized controlled trial*. Osteoporos Int, 2016. **27**(3): p. 1209-1216.
137. Gao, X., et al., *The Effect of Extracellular Calcium Metabolism on Aldosterone Biosynthesis in Physiological and Pathological Status*. Horm Metab Res, 2020. **52**(6): p. 448-453.
138. Maniero, C., et al., *Primary hyperparathyroidism with concurrent primary aldosteronism*. Hypertension, 2011. **58**(3): p. 341-6.

139. Thiem, U., et al., *The effect of phosphate binder therapy with sucroferric oxyhydroxide on calcification propensity in chronic haemodialysis patients: a randomized, controlled, crossover trial*. Clin Kidney J, 2021. **14**(2): p. 631-638.
140. Alesutan, I., et al., *Involvement Of Vascular Aldosterone Synthase In Phosphate-Induced Osteogenic Transformation Of Vascular Smooth Muscle Cells*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 2059.
141. Rios, F.J., et al., *TRPM7 deficiency exacerbates cardiovascular and renal damage induced by aldosterone-salt*. Commun Biol, 2022. **5**(1): p. 746.
142. Horton, R. and E.G. Biglieri, *Effect of aldosterone on the metabolism of magnesium*. J Clin Endocrinol Metab, 1962. **22**: p. 1187-92.
143. Ichihara, A., H. Suzuki, and T. Saruta, *Effects of magnesium on the renin-angiotensin-aldosterone system in human subjects*. J Lab Clin Med, 1993. **122**(4): p. 432-40.
144. Matsuoka, H., *[Aldosterone and magnesium]*. Clin Calcium, 2005. **15**(2): p. 187-91.
145. Volpe, S.L., *Magnesium in disease prevention and overall health*. Adv Nutr, 2013. **4**(3): p. 378s-83s.
146. Gröber, U., J. Schmidt, and K. Kisters, *Magnesium in Prevention and Therapy*. Nutrients, 2015. **7**(9): p. 8199-226.
147. Bressendorff, I., et al., *Oral Magnesium Supplementation in Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4: Efficacy, Safety, and Effect on Serum Calcification Propensity- A Prospective Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Clinical Trial*. Kidney Int Rep, 2017. **2**(3): p. 380-389.
148. Bressendorff, I., et al., *The Effect of Magnesium Supplementation on Vascular Calcification in CKD: A Randomized Clinical Trial (MAGiCAL-CKD)*. J Am Soc Nephrol, 2023. **34**(5): p. 886-894.
149. Zhan, Y., R. Zhang, and G. Li, *Effect of magnesium on vascular calcification in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis*. Ren Fail, 2023. **45**(1): p. 2182603.

# Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei Herrn Prof. Johannes Stegbauer, meinem Betreuer bedanken. Zum einen für die Überlassung des Themas, vielmehr jedoch für die Einführung in die Welt der Wissenschaft und die stetige Unterstützung auf meinem beruflichen Werdegang. Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. L.C. Rump für die Möglichkeit der Promotion in der Klinik für Nephrologie. Herrn Prof. Schimmöller möchte ich danken für die Co-Betreuung dieser Arbeit.

Auch möchte ich gegenüber Frau Dr. Marta Kantauskaite für die fachliche Unterstützung und die gute Zusammenarbeit meinen Dank aussprechen.

Des Weiteren möchte ich mich von Herzen bei Frau Dr. Claudia Schmidt bedanken, die mir bei Fragen, Kummer und Problemen jeglicher Art stets zur Seite stand und über die Dauer der Dissertation zu einer echten Freundin geworden ist.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich über die ganze Zeit durch Hochs und Tiefs begleitet und immer wieder aufs Neue motiviert haben.