

**Diplomarbeit**

**Zusammenhang der Aldosteron zu Renin Ratio mit  
kardiovaskulären Risikofaktoren**

eingereicht von

**Nicola Gaertner**

Geburtsdatum: 22. 03. 1985

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin**

**Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin**

unter der Anleitung von

**PD Dr. Stefan Pilz**

**PD Dr. Andreas Tomaschitz**

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am*

*Unterschrift*

## Vorwort

Es gibt kaum ein medizinisches Fach, in dem man nicht täglich mit kardiovaskulären Risikofaktoren, deren Folgen und der Angst der Menschen davor konfrontiert wird. Zugleich stolpert man über das Paradoxon, dass niemand zum Beispiel einen Herzinfarkt haben möchte, durch die Medien ausreichend Zugang zu Informationen über Vorsorge- und Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, es aber trotzdem nur wenige schaffen, ihr Risiko durch eine konsequente Lebensstiländerung zu reduzieren.

Viele Ursachen kardiovaskulärer Erkrankungen sind bereits seit Langem bekannt, wie zum Beispiel die Tatsache, dass man mit einem Bluthochdruck ein höheres Risiko für einen Schlaganfall hat. Die dazugehörigen Zusammenhänge kommen jedoch erst seit einigen Jahren nach und nach genauer ans Tageslicht. Dabei mehren sich die Hinweise, dass im Zentrum der Pathogenese dieser „Wohlstandserkrankungen“ das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System steht. Ursprünglich nur für den arteriellen Hypertonus verantwortlich gemacht, offenbart diese Kaskade jetzt langsam, dass sie auch bei der Herzinsuffizienz, dem Diabetes und der Nephropathie eine wichtige Rolle spielt.

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind in unseren Breiten die häufigste Todesursache und verursachen schon jetzt enorme Gesundheitskosten - Tendenz weiterhin steigend. Deswegen halte ich es für besonders wichtig, der Dynamik von Übergewicht, Hypertonie und Diabetes auf die Spur zu kommen, um diesen Teufelskreis hoffentlich in naher Zukunft unterbrechen zu können. Denn auch wenn die Lebensstiländerung nach wie vor die effizienteste und zugleich wirksamste Therapie ist, hat uns die Tendenz der letzten Jahre gezeigt, dass wir Alternativen brauchen. Deswegen war es mir ein Anliegen, in der Diskussion besonders auf mögliche klinische Konsequenzen der Forschungsergebnisse einzugehen.

## Danksagungen

Ich möchte mich bei meinen Diplomarbeitbetreuern PD Dr. Stefan Pilz und PD Dr. Andreas Tomaschitz für die Bereitstellung des Themas und die herzliche Aufnahme bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer PD Dr. Stefan Pilz für seine besondere Unterstützung und seine Geduld sowie dafür, dass er bei mir das Interesse für dieses Thema geweckt hat. Mit seiner Begeisterung für die Forschung konnte er auch mich anstecken.

Große Dankbarkeit empfinde ich auch meinen Eltern Rolf und Claudia Gaertner gegenüber. Durch ihre finanzielle Unterstützung waren sie es, die mir das Studium ermöglicht haben, und mit ihrem Rat und ihrem Verständnis haben sie mich durch die Höhen und Tiefen meiner Studienzeit begleitet.

Vielen Dank an meinen Freund Georg Parsché dafür, dass er mir bei der Erstellung der Diplomarbeit beiseite gestanden ist und dass er mich während der letzten Jahre begleitet und gestützt hat. Er war derjenige, der es immer wieder geschafft hat, mich zu motivieren und dabei gleichzeitig auch meine Launen geduldig ertragen hat.

Ein großer Dank geht auch an meine Freunde und Studienkollegen für zahlreiche Ratschläge, ihr offenes Ohr und zahlreiche Möglichkeiten zum Erfahrungsaustausch.

## Zusammenfassung

**Einleitung** Bluthochdruck verursacht Atherosklerose und ist dadurch mitverantwortlich für die häufigste Todesursache in den Industrienationen. Eine potentiell behandelbare Ursache des Bluthochdrucks ist der primäre Hyperaldosteronismus, der durch eine erhöhte Aldosteronkonzentration im Serum gekennzeichnet ist. Typisch für diese Form des Bluthochdrucks ist, dass sich die Blutdruckwerte selbst mit Kombinationstherapien kaum senken lassen. Erst wenn ein erhöhter Aldosteronspiegel als Ursache festgestellt wird, lässt sich gezielt eine suffiziente Therapie einleiten. Des Weiteren gibt es in den letzten Jahren vermehrt Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem primären Hyperaldosteronismus und weiteren Gefäßrisikofaktoren. Der Aldosteron zu Renin Ratio (ARR) wurde dabei bisher hauptsächlich als Screeninginstrument für den primären Hyperaldosteronismus Beachtung geschenkt. Die vorliegende Studie soll Hinweise darauf geben, ob eine erhöhte ARR selbst Assoziationen mit kardiovaskulären Risikofaktoren zeigt.

**Material und Methoden** Die Arbeit wurde im Rahmen der GECOH-Studie (Graz Endocrine Causes Of Hypertension) durchgeführt, einer prospektiven single-center Diagnostikstudie zur Untersuchung der Sensitivität und Spezifität der ARR als Screeninginstrument für primären Hyperaldosteronismus. Die StudienteilnehmerInnen sind PatientInnen, die im Rahmen eines Hypertonie-Routine-screensings an die endokrinologische Ambulanz der Medizinischen Universität Graz überwiesen wurden.

**Ergebnisse** Signifikante Korrelationen ( $p < 0,05$ ) der ARR gab es mit den Blutdruckwerten, der NT-proBNP-Serumkonzentration, dem Serumkreatinin und dem Alter.

**Diskussion** Die Korrelationen der ARR mit dem NT-proBNP und dem Serumkreatinin lässt darauf schließen, dass die ARR unabhängig von der Manifestation eines primären Hyperaldosteronismus kardiale und vaskuläre Schäden verursachen könnte. Auch der arterielle Blutdruck korreliert unabhängig vom primären Hyperaldosteronismus mit einer erhöhten ARR. Mit dem Alter steigt die ARR, was das kardiovaskuläre Risiko älterer Menschen möglicherweise erhöht. Zusammengefasst konnte also gezeigt werden, dass eine hohe ARR ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil anzeigt.

## Abstract

**Introduction** Hypertension causes atherosclerosis and thus is partly responsible for the most common cause of death in industrialized nations. A potentially treatable cause of hypertension is primary aldosteronism (PA), which is characterized by elevated serum aldosterone. Typical of this form of hypertension is that, even with combination therapies, the blood pressure can hardly be lowered. Only when an elevated aldosterone level is determined to be the cause, a targeted and sufficient therapy can be initiated. Furthermore, there has been increasing evidence in recent years that there is an association between PA and other vascular risk factors. The ARR has been paid attention to mainly as a screening tool for PA. The present study aims to provide information on whether an increased aldosterone to rennin ratio (ARR) itself shows associations with cardiovascular risk factors.

**Materials and methods** This work was conducted as part of the GECOH (Graz Endocrine Causes Of Hypertension) study, a prospective single-center trial to evaluate the diagnostic sensitivity and specificity of the ARR as a screening tool for PA. Study participants are patients who were referred to the endocrine outpatient clinic of the Medical University of Graz as part of an endocrine hypertension routine screening.

**Results** The ARR showed significant correlations ( $p < 0.05$ ), with arterial blood pressure, NT-proBNP serum concentration, serum creatinine and age.

**Discussion** The correlations of the ARR with the NT-proBNP and serum creatinine suggest that elevated ARR may cause cardiac and vascular damage regardless of the manifestation of PA. Irrespective of the presence of PA, blood pressure was also associated with an elevated ARR. The ARR increases with age, and may thereby increase the cardiovascular risk in the elderly. In summary, it was shown that the ARR is associated with an adverse cardiovascular risk profile.

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	III
Danksagungen.....	IV
Zusammenfassung.....	V
Abstract.....	VI
Inhaltsverzeichnis.....	VII
Abkürzungen und Symbole.....	XI
1 Einleitung.....	1
2 Allgemeiner Teil.....	2
2.1 Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.....	2
2.1.1 Renin.....	3
2.1.2 Angiotensin.....	3
2.1.3 Aldosteron.....	4
2.1.4 Die Aldosteron-Renin-Ratio.....	6
2.2 Primärer Hyperaldosteronismus.....	7
2.2.1 Definition des PA.....	7
2.2.2 Epidemiologie.....	7
2.2.3 Ätiologie.....	8
2.2.4 Pathophysiologie und Pathogenese.....	8
2.2.5 Diagnostik.....	10
2.2.5.1 Screening.....	11
2.2.5.2 Bestätigungstest.....	12
2.2.5.3 Subtypisierung.....	14
2.2.6 Therapie des PA.....	15
2.2.7 Risiken und Komplikationen des PA.....	16
2.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	16

2.3.1	Arterielle Hypertonie .....	16
2.3.1.1	Definition und Einteilung .....	16
2.3.1.2	Epidemiologie.....	18
2.3.1.3	Ätiologie .....	18
2.3.1.4	Pathophysiologie und Pathogenese.....	19
2.3.1.5	Therapie.....	22
2.3.1.6	Risiken und Komplikationen.....	23
2.3.2	Diabetes mellitus Typ 2 .....	23
2.3.2.1	Definition .....	23
2.3.2.2	Epidemiologie.....	23
2.3.2.3	Ätiologie .....	24
2.3.2.4	Diagnostik .....	24
2.3.2.5	Pathophysiologie und Pathogenese.....	24
2.3.2.6	Risiken und Komplikationen.....	25
2.3.2.7	Therapie.....	25
2.3.3	Hyperlipidämie.....	26
2.3.3.1	Definition und Einteilung .....	26
2.3.3.2	Epidemiologie.....	26
2.3.3.3	Ätiologie .....	26
2.3.3.4	Risiken und Komplikationen.....	27
2.3.3.5	Pathophysiologie und Pathogenese.....	27
2.3.3.6	Therapie.....	28
2.3.3.7	Risiken und Komplikationen.....	29
2.3.4	Rauchen .....	29
2.3.4.1	Epidemiologie.....	29
2.3.4.2	Ätiologie .....	30
2.3.4.3	Pathophysiologie und Pathogenese.....	30
2.3.4.4	Therapie.....	31

2.3.4.5	Risiken und Komplikationen .....	31
2.3.5	Adipositas .....	32
2.3.5.1	Definition und Einteilung .....	32
2.3.5.2	Epidemiologie.....	33
2.3.5.3	Ätiologie .....	33
2.3.5.4	Pathophysiologie und Pathogenese.....	34
2.3.5.5	Therapie .....	35
2.3.5.6	Risiken und Komplikationen.....	35
3	Material und Methoden.....	36
3.1	Studiendesign .....	36
3.2	Studienhintergrund.....	36
3.3	Studienziel.....	36
3.4	Studienpopulation .....	36
3.4.1	Einschlusskriterien.....	37
3.4.2	Ausschlusskriterien.....	37
3.5	Studienablauf .....	37
3.6	Labormethoden.....	39
3.7	Statistische Methoden und Texterstellung.....	39
3.8	Studienrisiken.....	40
4	Ergebnisse - Resultate.....	41
4.1	Beschreibung des Kollektivs .....	41
4.2	Ergebnisse .....	43
5	Diskussion.....	47
5.1	NT-proBNP.....	47
5.2	Serumkreatinin .....	49
5.3	Hb <sub>A1c</sub> .....	51
5.4	Alter.....	52
5.5	BMI.....	52

5.6	Blutdruck .....	53
6	Ausblick und Reflexion .....	55
6.1	Resumée .....	55
6.2	Stärken der Studie.....	55
6.3	Limitierungen der Studie .....	55
7	Anhang.....	I
7.1	Literaturverzeichnis .....	I
7.2	Abbildungsverzeichnis.....	V
7.3	Tabellenverzeichnis.....	VIII

## Abkürzungen und Symbole

Abb.	Abbildung
ACAT	Acyl-CoA:Cholesterin-O-acyl-transferase
ACE	angiotensin converting enzyme
AGE	advanced glycosylated end products
APA	adenomatöser Primärer Hyperaldosteronismus
ARR	Aldosteron-Renin-Ratio
AT I	Angiotensin I
AT II	Angiotensin II
ATgen	Angiotensinogen
AVS	adrenovenous sampling, Nebennierenvenensampling
bFGF	Basic fibroblast growth factor, basaler Fibroblastenwachstumsfaktor
Ca <sup>++</sup>	Calcium
CHIF	Corticosteroid hormoninduzierter Faktor
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
dl	Deziliter
DM-2	Diabetes mellitus Typ 2
evtl.	eventuell
FFA	free fatty acids, freie Fettsäuren
FST	fludrocortisone suppression test, Fludrocortisontest
GILZ	glucocorticoidinduzierter Leukin-Zipper.
Hb-CO	Methämoglobin
HDL	high-density lipoprotein
Hkt	Hämatokrit
HRE	hormone response element, Hormonbindungselement
HZV	Herzzeitvolumen
i. e. L.	in erster Linie
i. e.	ita est, das heißt
IHA	idiopathischer Hyperaldosteronismus
JG	juxtaglomerulärer Apparat
kg	Kilogramm
l	Liter
LDL	low-density lipoprotein

LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
m	Meter
Mb.	Morbus
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MR	Mineralocorticoidrezeptor
NaCl	Natriumchlorid
nmol	Nanomol
NO	Stickstoffmonoxid
NP	natriuretisches Peptid
NT-proBNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
oGTT	oraler Glucosetoleranztest
OP	Operation
p.o.	per os
PAI-1	Plasminogen Aktivator Inhibitor-1
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
P <sub>D</sub>	diastolischer Blutdruck
PPAR	Peroxisomen-Proliferator-aktivierter Rezeptor
PRA	Plasma-Renin-Aktivität
PRC	Plasma-Renin-Konzentration
P <sub>S</sub>	systolischer Blutdruck
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROS	freie Sauerstoffradikale
RR	systemischer Blutdruck
RXR	Retinoid X Rezeptor
SD	standard deviation, Standardabweichung
SIT	saline infusion test, Kochsalzbelastungstest
sog.	sogenannt
Tab.	Tabelle
TGF-β	tissue growth factor beta, Gewebswachstumsfaktor beta
TNF-α	Tumornekrosefaktor-alfa
TPR	totaler peripherer Widerstand

u.a.	unter anderem
V.	Vena, Vene
v.a.	vor allem
VEGF	vascular endothelial growth factor, Gefäßendothelwachstumsfaktor
z.B.	zum Beispiel
$\alpha$	alfa
$\beta$	beta
$\mu\text{g}$	Mikrogramm
%	Prozent

# 1 Einleitung

Die Atherosklerose mit ihren Folgeerkrankungen ist derzeit die führende Todesursache in den westlichen Industrieländern. <sup>1</sup> Die wichtigsten beeinflussbaren Risikofaktoren für die Entstehung der Atherosklerose sind Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Rauchen und Diabetes mellitus, deren Prävalenz in den letzten Jahren in den Industrienationen gestiegen ist. <sup>2</sup> Als wesentliche Ursache für Gefäßschäden ist dem arteriellen Hypertonus eine große Bedeutung zuzumessen, wobei ein Teil der Betroffenen an einem sekundären Hypertonus und damit an einer behandelbaren Ursache des Bluthochdrucks leidet. <sup>1,3,4</sup>

Bis zu 15% der PatientInnen bzw. PatientInnen mit als essentiell eingestufte Hypertonie leiden an einer Überproduktion von Aldosteron, <sup>5</sup> die nach Diagnosestellung je nach Ursache medikamentös oder chirurgisch therapiert werden kann. <sup>6</sup> Aufgrund der vielfältigen Aldosteronwirkungen auf das kardiovaskuläre System kann man die Hypothese aufstellen, dass eine hohe Aldosteron zu Renin Ratio nicht nur beim primären Hyperaldosteronismus, sondern auch bei PatientInnen mit sogenanntem essentiellen arteriellen Hypertonus eine Assoziation mit Blutdruck bzw. klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren zeigt. Diese Assoziationen sind in der Literatur bisher kaum beschrieben worden, v.a. nicht im Rahmen einer standardisierten Bestimmung von Aldosteron und Renin. Ziel der Diplomarbeit ist es daher, bei der Graz Endocrine Causes Of Hypertension (GECOH) Studie zu evaluieren, ob die Aldosteron zu Renin Ratio bei BluthochdruckpatientInnen Korrelationen mit klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren zeigt. Hierbei werden sowohl PatientInnen mit primärem Hyperaldosteronismus als auch PatientInnen mit essentiellen arteriellem Hypertonus untersucht.

## 2 Allgemeiner Teil

### 2.1 Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Eine Variante der Blutdruckregulation ist die Steuerung des Blutvolumens über den Salz- und Wasserhaushalt. Wesentliche Regulatoren des effektiven zirkulierenden Volumens sind das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), die natriuretischen Peptide, das sympathische Nervensystem sowie Vasopressin. <sup>7</sup>

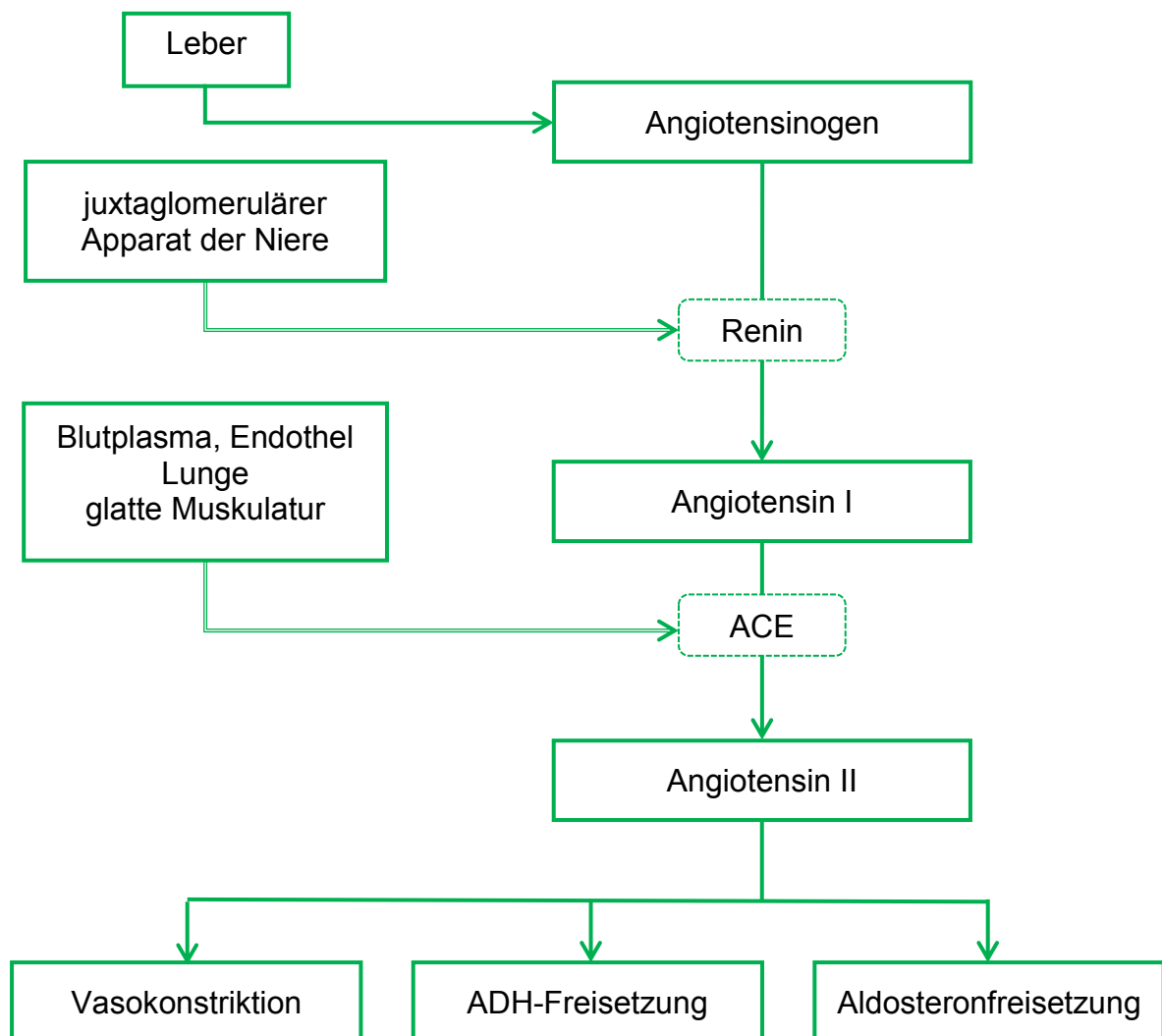


Abbildung 1 Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Die Felder mit unterbrochener Umrandung stehen für ein Enzym.

Das RAAS wird durch sympathische Stimulation, Hypotonie sowie eine niedrige  $\text{Na}^+$ -Konzentration in den Tubuli der Niere aktiviert, was zur Freisetzung von Renin aus den Zellen des juxtaglomerulären Apparates führt. Dieses wandelt im Blut Angiotensinogen (ATgen) in Angiotensin I (AT I) um, aus dem wiederum durch Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Angiotensin II (AT II) entsteht (siehe auch Abb. 1). Dessen Wirkungen sind einerseits eine starke Vasokonstriktion, andererseits führt es zur Freisetzung von ADH aus dem Hypophysenhinterlappen und von Aldosteron aus der Nebennierenrinde.<sup>3,7-9</sup>

### **2.1.1 Renin**

Im juxtaglomerulären Apparat (JG) des Vas afferens der Niere wird die Proteinase Renin gebildet, die Angiotensinogen zu AT I spaltet. Die Freisetzung wird stimuliert durch eine niedrige  $\text{NaCl}$ -Konzentration an der Macula densa, Hypovolämie bzw. verminderten Perfusionsdruck an den Barorezeptoren der Nieren und Aktivierung der  $\beta$ -Rezeptoren an den JG-Zellen. AT II, Vitamin D, vermehrtes intrazelluläres  $\text{Ca}^{++}$  und Dopamin hemmen die Freisetzung,<sup>7-12</sup> medikamentös kann die Ausschüttung durch Aliskiren, einen Renin-Blocker, unterdrückt werden.<sup>13</sup>

Zur quantitativen Bestimmung von Renin gibt es zwei Möglichkeiten. Einerseits die Plasma-Renin-Aktivität (PRA), bei der man die Konversionsrate von Angiotensinogen zu AT I misst und somit die Aktivität des Enzym Renin indirekt evaluiert; eine zweite Option ist die klassische, direkte Messung der Plasma-Renin-Konzentration (PRC) mit einem monoklonalen reninspezifischen Antikörper. Diese ist zwar nicht ganz so präzise wie die PRA, benötigt dafür aber eine wesentlich kürzere Inkubationszeit.<sup>6</sup>

### **2.1.2 Angiotensin**

In der Leber wird das Glycoprotein Angiotensinogen gebildet, das durch Renin zu AT I gespalten wird. Dieses hat eine schwach vasokonstriktorische Wirkung und ist Substrat des in der Lunge gebildeten ACE, das die Spaltung zu AT II katalysiert. Die durch AT1-Rezeptoren vermittelten Wirkungen von AT II sind eine

Konstriktion der Arteriolen und Freisetzung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde; außerdem stimuliert AT II die Freisetzung von ADH aus dem Hypophysenhinterlappen sowie die Freisetzung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark und den Nervenendigungen.<sup>8,10-12</sup> Zu therapeutischen Zwecken kann sowohl das ACE als auch der AT1-Rezeptor inhibiert werden.<sup>7</sup>

### 2.1.3 Aldosteron

Das Mineralocorticoid Aldosteron wird durch den Einfluss von AT II, Kalium, ACTH<sup>7,8,11,12</sup>, lipophilen Faktoren aus dem Fettgewebe,<sup>2,14</sup> Serotonin,  $\beta$ -Endorphin und Endothelin<sup>15</sup> in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde gebildet. Unterdrückt wird die Synthese durch einen hohen  $\text{Na}^+$ -Spiegel, Dopamin, ANP und Ouabain-like factors.<sup>15</sup> Der Abbau erfolgt in der Leber, weswegen eine Leberzirrhose u. a. zu einem sekundären Hyperaldosteronismus mit hydropischer Dekompensation führt.<sup>3</sup>

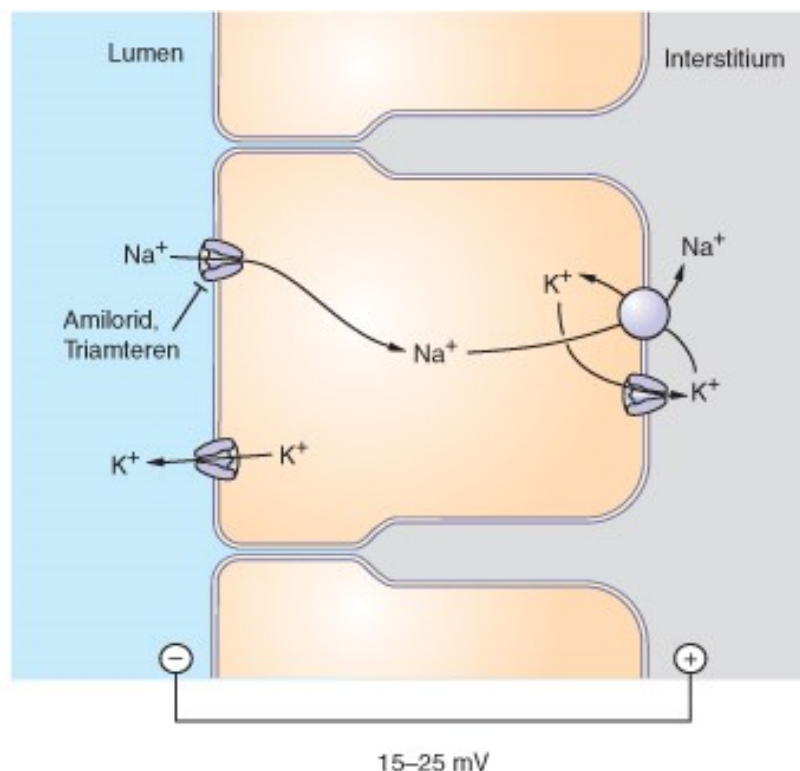


Abbildung 2  $\text{Na}^+$ -Resorption und  $\text{K}^+$ -Sekretion in den Hauptzellen des spätdistalen Tubulus und Sammelrohrs. Der kanalvermittelte  $\text{Na}^+$ -Einstrom durch die luminalen Zellmembran wird durch Aldosteron stimuliert und durch die Diuretika Amilorid und Triamteren gehemmt. In diesem Nephronabschnitt ist das Lumen gegenüber dem Interstitium negativ geladen.<sup>7</sup>

Seine genomischen Wirkung entfaltet Aldosteron an den Steroidhormonrezeptoren am distalen Tubulus und am Sammelrohr der Niere, wo es u.a. die Syntheserate der Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase und eines Na<sup>+</sup>-Kanals erhöht. Die konsekutive Steigerung der Na<sup>+</sup>-Resorption bewirkt eine vermehrte passive Wasseraufnahme und dadurch eine Erhöhung des intravasalen Volumens mit Steigerung des Blutdrucks. Gleichzeitig kommt es zu einer vermehrten Ausscheidung von K<sup>+</sup> und Protonen. Auch im Colon sowie an den Speichel- und Schweißdrüsen bewirkt Aldosteron eine gesteigerte Na<sup>+</sup>- und Wasserretention.<sup>8,11,12</sup> Abbildung 2 zeigt die Na<sup>+</sup>- und K<sup>+</sup>-Transportmechanismen im distalen Tubulus der Niere.

Nicht-genomische Effekte des Aldosterons betreffen u.a. die Herzmuskelzellen und das Gefäßsystem, wo es zu Fibrosen, gesteigerter Gefäßreagibilität, Ventrikelhypertrophie, Anstieg von Plasminogenaktivatorprotein-1 und abnormer Endothelfunktion führt.<sup>5,14</sup> Im Tierversuch an Ratten konnte gezeigt werden, dass Aldosteron im ZNS die sympathische Aktivität sowie den Salz hunger steigert. Im Gefäßsystem sowie im Fettgewebe ist Aldosteron an der Regulation von Genen beteiligt, die proinflammatorische Moleküle, Cytokine und reaktive Sauerstoffspezies exprimieren,<sup>5</sup> außerdem ist die Aktivierung von MR notwendig für die Differenzierung von Präadipozyten zu Adipozyten.<sup>14</sup>

Mit Spironolacton bzw. Canrenoat und Eplerenon kann Aldosteron kompetitiv am Mineralocorticoidrezeptor gehemmt werden und so die Aldosteroneffekte nicht nur am renalen Tubulus und Sammelrohr,<sup>7</sup> sondern auch an den nicht-klassischen Zielorganen des Aldosterons unterdrücken.<sup>5</sup>

MR befinden sich in Niere, Colon, Speichel- und Schweißdrüsen („klassische Zielorgane“) sowie im Hippocampus, in den Blutgefäßen und im Fettgewebe.<sup>5,7</sup>

Neben Aldosteron bindet der MR auch andere Steroidhormone wie Cortisol und Progesteron. Cortisol bindet an diesen MR sogar mit höherer Affinität als Aldosteron, wobei diese Bindung von Cortisol an den MR durch einen enzymatischen Abbau von Cortisol in Aldosteronzielgeweben unterdrückt wird.<sup>5</sup>

Umgekehrt vermag auch Aldosteron an den Glucocorticoidrezeptor zu binden, was bei den niedrigen Plasmakonzentrationen von Aldosteron in Kombination mit der niedrigeren Affinität jedoch funktionell ohne Bedeutung bleibt, sodass Aldosteron sich wie ein reines Mineralocorticoid verhält.<sup>7</sup> In Abb. 3 ist der Signalweg des Aldosterons am MR dargestellt.

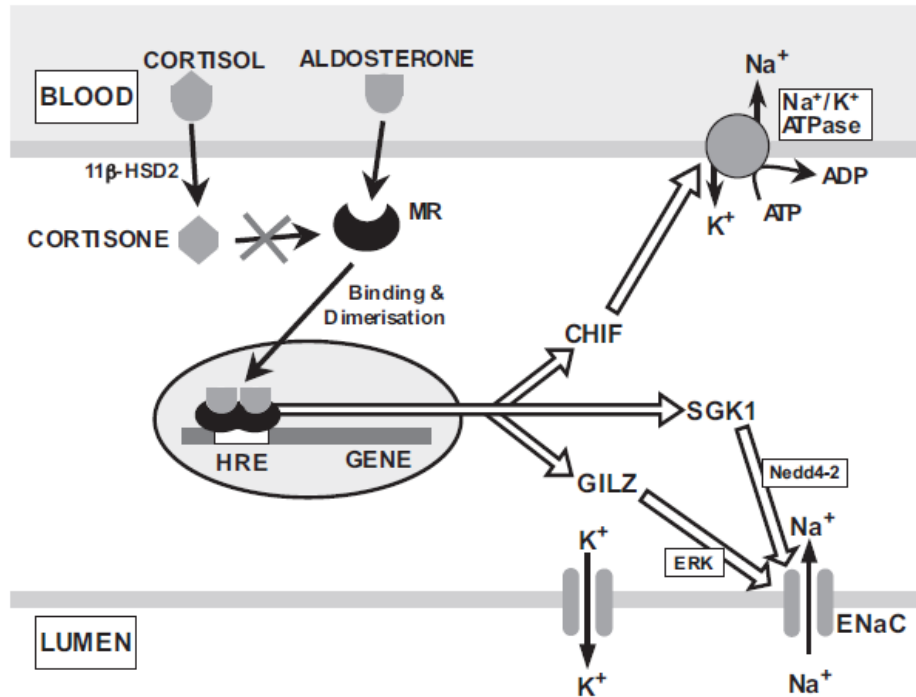


Abbildung 3 Der klassische Mechanismus der Aldosteronwirkung an epithelialen Zellen. Der besetzte MR dimerisiert und bindet an das hormon response element (HRE) seiner Zielgene, um die Gentranskription zu regulieren. CHIF - Corticosteroid hormoninduzierter Faktor; GILZ - Iucocorticoidinduzierter Leukin-Zipper.<sup>5</sup>

### 2.1.4 Die Aldosteron-Renin-Ratio

Bereits 1981 wurde von Hiramatsu und KollegInnen die ARR als Screeningmethode für den PA vorgeschlagen. Seither konnte in mehreren Untersuchungen bestätigt werden, dass die ARR der Einzelbestimmung von Renin, Aldosteron und Kalium in der Diagnostik des PA überlegen ist.<sup>6</sup>

Die Bestimmung der ARR ist etwas problematisch. Zum einen sind die Messergebnisse stark von der jeweiligen Labormethode abhängig, was die Vergleichbarkeit einschränkt, zum anderen gibt es zahlreiche Einflussfaktoren, die den Renin- und/oder Aldosteronspiegel verändern können. Dies sind z.B. Medikamente (v.a. Spironolacton, Canrenoat, Eplerenon, Amilorid und Triamteren), der Zeitpunkt der Blutabnahme, die Körperhaltung während der Blutabnahme und die Menge des mit der Nahrung zugeführten Kochsalzes.  $\beta$ -Blocker senken den

Reninspiegel durch die Hemmung der  $\beta$ -adrenergen Stimulation des RAAS, Diuretika können durch die relative Hypovolämie die Reninausschüttung stimulieren und die ARR dadurch senken. <sup>6</sup>

## **2.2 Primärer Hyperaldosteronismus**

1955 wurde von Jerome W. Conn anhand einer 34-jährigen Patientin das erste Mal ein Syndrom bestehend aus arteriellem Hypertonus, Hypernatriämie, Hypokaliämie, Krämpfen, intermittierenden Lähmungen, metabolischer Alkalose und einem erhöhten Aldosteronspiegel beschrieben. Dies war die Erstbeschreibung des primären Hyperaldosteronismus. Nach Entfernung eines Nebennierenadenoms war die Patientin geheilt. <sup>6</sup>

Ursprünglich war man davon ausgegangen, dass es sich mit 1-4% aller HypertonikerInnen beim PA um eine relativ seltene Erkrankung handelt, die fast ausschließlich PatientInnen mit einem Nebennierenadenom betrifft. Mit der Möglichkeit, PatientInnen mittels ARR auf eine erhöhte Aldosteronsekretion zu screenen, wurden diese Schätzungen in den letzten 15 Jahren immer wieder nach oben korrigiert, und derzeit schätzt man die Prävalenz der erhöhten ARR auf ca. 8-15% der HypertoniepatientInnen. <sup>5</sup>

### **2.2.1 Definition des PA**

Der primäre Hyperaldosteronismus ist definiert als eine inadäquat gesteigerte Sekretion von Aldosteron durch die Nebenniere mit Suppression der Reninsekretion, die nicht durch NaCl-Gabe unterdrückt werden kann. <sup>1,16</sup>

### **2.2.2 Epidemiologie**

Bei 5-10% aller PatientInnen mit Hypertonie liegt ein primärer Hyperaldosteronismus vor, <sup>6</sup> und unter PatientInnen mit therapierefraktärem Hypertonus steigt die Zahl auf 17-22%. <sup>2,5</sup>

Nur ca. 9-37% der PatientInnen mit PA weisen ein klassisches Conn-Syndrom mit begleitender Hypokaliämie auf. <sup>16</sup>

In Tab. 1 sind PatientInnengruppen mit einer erhöhten Prävalenz eines PA dargestellt.

PatientInnengruppe	Prävalenz
mäßige/schwere Hypertonie	gesamt: 6,1%; HT Grad 1: 2%; HT 2: 8%; HT Grad 3: 13%
therapierefraktäre Hypertonie	17-23%
Hypertonie <sup>+</sup> spontane oder diuretika induzierte Hypokaliämie	erhöhte Prävalenz; genaue Zahlen liegen nicht vor
Nebenniereninzidentalom	Median 2% (1,1–10%)

Tabelle 1 PatientInnengruppen mit erhöhter Prävalenz eines PA<sup>16</sup>

### 2.2.3 Ätiologie

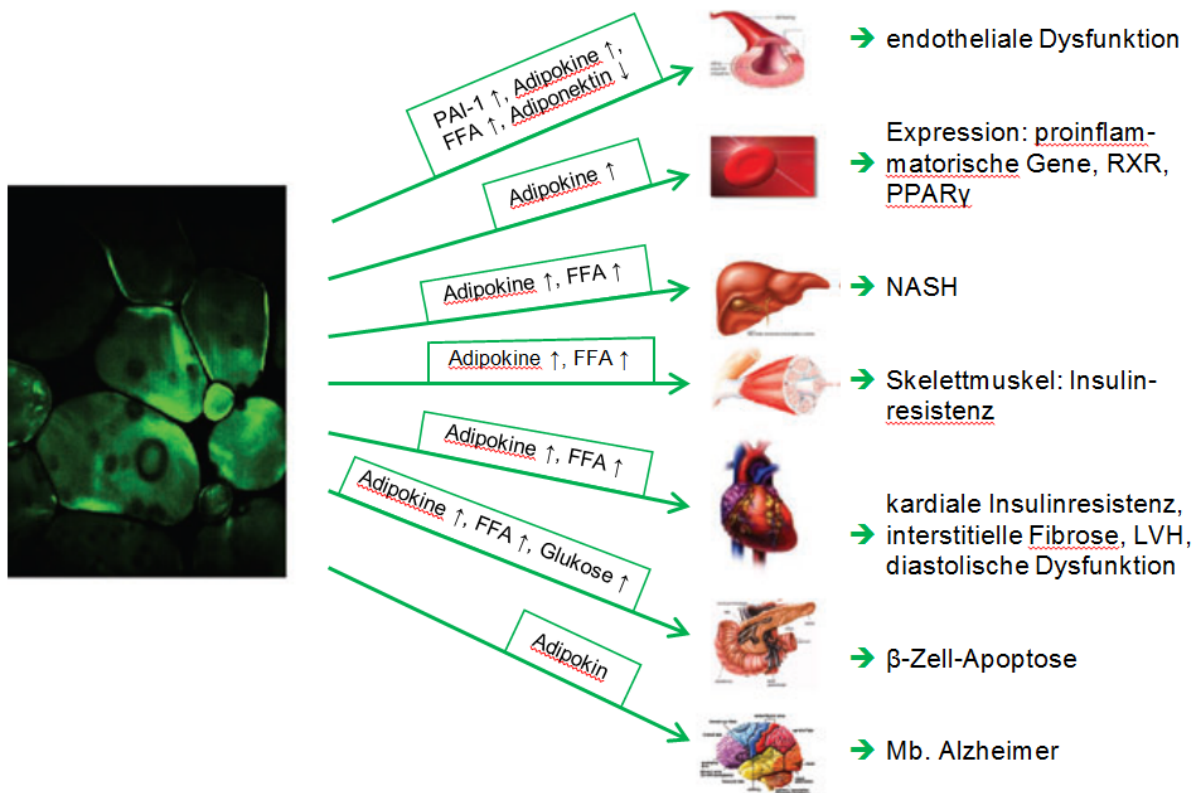
Die beiden häufigsten Ursachen für einen PA sind das Adenom der Nebenniere (adenomatöser PA, APA) mit 30% und der idiopathische Hyperaldosteronismus (IHA) durch eine meist bilaterale Hyperplasie der Nebennierenrinde (65%), eine unilaterale Hyperplasie ist mit 3% deutlich seltener. Noch seltener sind aldosteronproduzierende Karzinome (1%), ektope aldosteronproduzierende Neoplasien und genetische Formen.<sup>4,6</sup>

### 2.2.4 Pathophysiologie und Pathogenese

Der erhöhte Aldosteronspiegel führt einerseits zu einer Reninsuppression, andererseits zu einer Hemmung der Rückresorption von Kalium am distalen Tubulus mit konsekutiver Hypokaliämie und eventuell auch einer hypokaliämischen Alkalose. Die hypertensive Wirkung des Aldosterons ist bereits seit längerem bekannt. Neuere Studien konnten jedoch zeigen, dass Aldosteron über MR auch zahlreiche andere Effekte auf den Organismus hat, die blutdruck-

unabhängig für das Herz-Kreislaufsystem schädlich sein können. Dazu gehört u.a. die Unterdrückung des Insulinmetabolismus sowie der Aufnahme von Glucose in die glatte Gefäßmuskulatur. Dieser Effekt rückt das Aldosteron beim metabolischen Syndrom in das Zentrum der Aufmerksamkeit, da es hier durch die Produktion aldosteronfördernder Faktoren wie z.B. Adipokine im Fettgewebe zu einer vermehrten Aldosteronausschüttung kommt.<sup>2,10,17</sup>

Abbildung 4 stellt die Auswirkungen eines Aldosteronüberschusses außerhalb der klassischen Zielorgane des Aldosterons dar.



**Abbildung 4 Angriffspunkte von "angry fat": Die Aktivierung des RAAS im Fettgewebe ist mit einer vermehrten Produktion von Zytokinen assoziiert, die die Gesunderhaltung des Fettgewebes gegenüber den nichtadipösen Geweben im Körper vermitteln.<sup>10</sup>**

An den MR bindet nicht nur Aldosteron, sondern, wie weiter oben bereits erwähnt, auch Glucocorticoide. Die Bindung von Glucocorticoiden an den MR wird jedoch in vielen Geweben (u.a. Blutgefäße, Tubuli) durch einen Enzymkomplex namens 11 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase 2 (11 $\beta$ -HSD2) verhindert. Dieses Enzym

wandelt Cortisol in das wesentlich weniger MR affine Cortison um. Dadurch bleibt in Geweben, in denen 11 $\beta$ -HSD2 exprimiert wird, die Bindungsstelle für Aldosteron zugänglich. Dadurch okkupiert das Aldosteron selbst bei scheinbar vielfach höherer Glucocorticoidkonzentration die MR. In Geweben, in denen kein 11 $\beta$ -HSD2 vorkommt, dürften die MR ständig von Glucocorticoiden besetzt sein, wodurch es für das Aldosteron keinen Zugang zum Rezeptor mehr gibt. Außerdem ist die Blut-Hirn-Schranke für Glucocorticoide besser durchlässig als für Aldosteron, sodass Aldosteron nur in bestimmten Regionen ins ZNS übergehen kann. Rattenmodelle geben Hinweise darauf, dass Glucocorticoide als direkte Aldosteronantagonisten agieren. So fiel sowohl der durch die Gabe von Aldosteron hervorgerufene Blutdruckanstieg als auch die Myokardfibrosierung bei den Ratten deutlich schwächer aus, wenn gleichzeitig ein Glucocorticoid verabreicht wurde. In Mäusen mit einer Überexpression von 11 $\beta$ -HSD2 in den Kardiomyozyten führte eine Aldosterongabe zu kardialer Hypertrophie, Fibrose und Herzversagen. Was schlussendlich für die Gewebe ausschlaggebend sein mag, ist wohl nicht so sehr der absolute Aldosteronspiegel, sondern die Balance zwischen aldosteron- und glucocorticoidbesetzten MR. <sup>5</sup>

### **2.2.5 Diagnostik**

Der wichtigste klinische Befund, der auf einen PA hinweisen kann, ist eine Hypertonie. Diese zeigt oft lange keine klinische Symptomatik, kann jedoch mit Kopfschmerzen, Polyurie, Polydipsie, Muskelschwäche, Krämpfen und Parästhesien einhergehen. <sup>3,6</sup> Da nach einiger Zeit mit erhöhtem Aldosteronspiegel die Reabsorption von Na<sup>+</sup> wieder abnimmt, kommt es beim PA nicht zu Ödemen. Die K<sup>+</sup>-Ausscheidung wird von diesem sogenannten Escape-Phänomen nicht beeinflusst. <sup>7</sup>

Bei einer therapierefraktären Hypertonie bzw. einer Hypertonie Grad II oder III sollte immer an einen PA gedacht werden, ebenso bei spontaner oder diuretika-induzierter Hypokaliämie, einem Inzidentalom sowie bei early-onset Hypertonie bzw. einem cerebrovaskulären Ereignis <40 Jahren in der Familienanamnese und bei erstgradig Verwandten mit PA. <sup>16</sup> Ein Nebennierenadenom als häufige Ursache eines PA sollte im Hinblick auf eine ursächliche Therapie und Aussicht

auf Heilung nach chirurgischer Behandlung auf jeden Fall diagnostiziert werden.  
6,18

Differentialdiagnostisch sollte an einen sekundären Hyperaldosteronismus gedacht werden, der durch Diuretika, Nierenarterienstenosen, Niereninsuffizienz oder maligne Hypertonie auftreten kann. Auch ein exzessiver Lakritzkonsum kann einen Hyperaldosteronismus verursachen, da hierdurch die enzymatische Inaktivierung von Cortisol beeinträchtigt wird, wodurch es zu einer massiven MR-Aktivierung durch Glucocorticoide kommt.<sup>1,4,19</sup> Ein aldosteronproduzierendes Nebennierenrindenzinom ist differenzialdiagnostisch auch zu berücksichtigen. Dieses stellt jedoch eine Rarität dar und ist im Vergleich zum Aldosteron produzierenden Adenom bei PA meist erheblich größer mit stärker ausgeprägter Hypertonie und Hypokaliämie.<sup>3</sup>

### **2.2.5.1 Screening**

Zur Screening-Untersuchung auf PA wird die Bestimmung des Aldosteron zu Renin Quotienten (ARR) empfohlen.<sup>16</sup> Die Grenzwerte für eine pathologische ARR variieren stark zwischen verschiedenen Labors und Messmethoden, wobei die meisten ExpertInnen einen Wert zwischen 20 und 40 als Grenzwert definieren.<sup>16</sup> PatientInnen mit einer erhöhten ARR sollten einem Bestätigungstest zugeführt werden, um zu evaluieren, ob die erhöhten Aldosteronwerte durch Salz- und Volumenbelastung bzw. durch eine ACE-Hemmer-Therapie supprimierbar sind.<sup>6</sup> Unabhängig von der ARR ist ein deutlich erhöhter Aldosteronwert a priori einmal verdächtig auf einen PA.<sup>20</sup> Um ein aussagekräftiges Ergebnis in der Screeninguntersuchung zu erhalten, müssen Medikamente, die mit dem RAAS interferieren, abgesetzt oder durch RAAS-neutrale bzw. das RAAS kaum beeinflussende Präparate ersetzt werden. Tab. 2 gibt einen Überblick darüber, welche Medikamente abgesetzt werden müssen und zu welchem Zeitpunkt.<sup>21</sup> Grundsätzlich herrscht aber eine relativ große Unsicherheit darüber, welche Medikamente nun unbedingt abgesetzt werden sollten, da man auch berücksichtigen muss, dass das Absetzen von Blutdruckmedikamenten auch potentiell gefährlich für den/die PatientIn sein kann.

<b>Erhöhung des Aldosteron/Renin-Quotienten (falsch positive Ergebnisse)</b>	
<b>Medikamentengruppe</b>	<b>Empfohlene Pause</b>
β-Rezeptoren-Blocker	1 Woche
Imidazolinrezeptoragonisten (z.B. Clonidin)	1 Woche
<b>Erniedrigung des Aldosteron/Renin-Quotienten (falsch negative Ergebnisse)</b>	
<b>Medikamentengruppe</b>	<b>Empfohlene Pause</b>
Thiaziddiuretika	-
Schleifendiuretika	1 Woche
ACE-Hemmer	-
Calciumantagonisten	-
α-Rezeptoren-Blocker (z.B. Doxazosin)	-
Angiotensin-II-Antagonisten (Sartane)	1 Woche
Spirolacton, Eplerenon, Drospirenon	4 Wochen

Tabelle 2 Übersicht über Präparate, die das Ergebnis des PA-Screenings verfälschen können sowie ob und wie lange vor dem Test diese abgesetzt werden müssen.<sup>21</sup>

### 2.2.5.2 Bestätigungstest

Bei PatientInnen mit pathologisch erhöhter ARR, also einem ersten Hinweis auf einen PA, wird zur endgültigen Diagnostik eines PA ein sogenannter Bestätigungstest durchgeführt. Der SIT (saline infusion test, intravenöse Salzbelastung) ist hierbei der derzeit am weitläufigsten verwendete Bestätigungstest. Hierbei wird über vier Stunden 2 l 0,9% NaCl-Lösung i.v. verabreicht. Nach der Infusion wird der Aldosteron-Plasmaspiegel gemessen, bei einem erhöhten Wert gilt die Diagnose PA als gesichert. Je nach angewandeter Labormethode variieren die Grenzwerte für das Aldosteron zwischen 5 und 10 ng/dl.<sup>21</sup>

Um die Ergebnisse nicht zu verfälschen, sollte eine etwaige Hypokaliämie vor der Durchführung ausgeglichen werden, da durch Kalium auch die Aldosteronsekretion beeinflusst wird.<sup>16</sup>

Der Vorteil des SIT liegt in der vergleichsweise einfachen Durchführung ohne stationären Aufenthalt, in der hohen PatientInnensicherheit (allenfalls kann es zu

moderaten, kontrollierbaren Blutdruckerhöhungen während der Infusion kommen) und in den geringen Kosten.<sup>16,21,22</sup>

Als Kontraindikationen gelten schwere unkontrollierte Hypertonie, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und schwere Hypokaliämie.<sup>16</sup>

Neben dem SIT gibt es als Bestätigungstest auch noch den oralen Salzbelastungstest, den FST (fludrocortisone suppression test, Fludrocortisontest) und den Captopril-Test.

Für den oralen Salzbelastungstest werden die PatientInnen angewiesen, drei Tage lang ihre tägliche Kochsalzzufuhr mit der Nahrung auf 200 mmol/Tag zu erhöhen, anschließend wird vom Morgen des dritten Tages bis zum Morgen des vierten Tages der Harn gesammelt. Der Test gilt als positiv, wenn im 24-Stunden-Sammelharn der Aldosteronwert  $\geq 12 \mu\text{g}$  (33,3 nmol) und der  $\text{Na}^+$ -Wert 200 mmol beträgt. Eine Nierenerkrankung kann zu einer reduzierten Aldosteronausscheidung führen und so einen PA maskieren.<sup>16</sup>

Bei Nichtdurchführbarkeit des SIT kann alternativ dieser Bestätigungstest angewendet werden.<sup>21,23</sup>

Um eine adäquate Versorgung mit Kalium sicherzustellen, sollten PatientInnen während der erhöhten Kochsalzaufnahme eine Substitution in Form eines retardierten Kaliumchlorid-Präparates erhalten.<sup>16</sup>

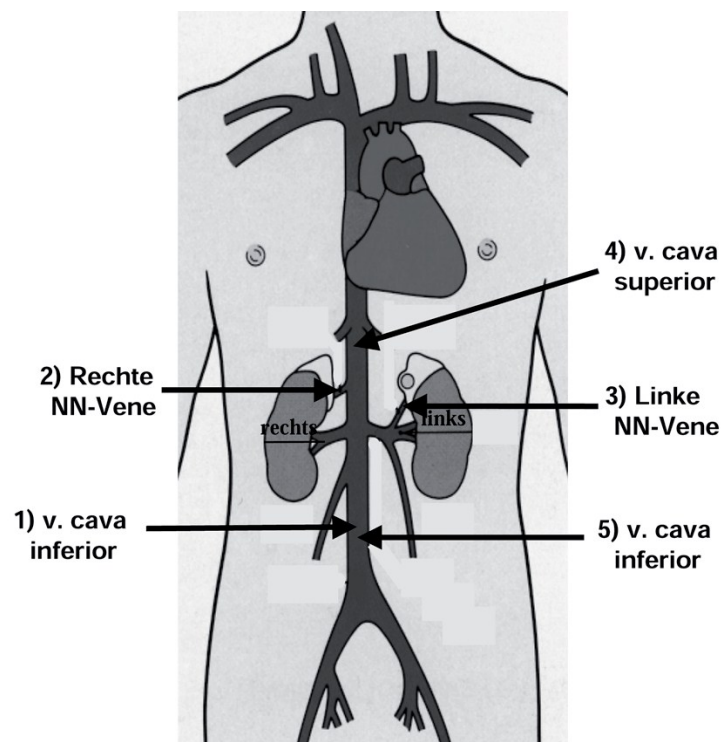
Der FST wird wegen des hohen Aufwandes durch den mehrtägigen stationären Aufenthalt kaum durchgeführt, gilt aber in weiten Kreisen nach wie vor als Goldstandard in der PA-Diagnostik.<sup>23</sup>

Die PatientInnen bekommen bei diesem Test über vier Tage 0,1 mg Fludrocortison p.o. alle sechs Stunden in Kombination mit einer  $\text{K}^+$ - sowie  $\text{Na}^+$ -Substitution. Am vierten Tag werden am Morgen einmal die PRA und zweimal der Plasmacortisonspiegel gemessen.<sup>16,23</sup>

Beim Captopriltest wird den PatientInnen einmal unmittelbar nach einer Gabe von 25–50 mg Captopril und noch einmal ein bis zwei Stunden später Blut abgenommen. Wird der Aldosteronspiegel durch diesen Test nicht gesenkt während der Reninspiegel niedrig bleibt, gilt der Test als positiv für einen PA.<sup>16</sup>

### 2.2.5.3 Subtypisierung

Wenn der PA durch die oben angeführten Tests erst einmal bestätigt ist, dann erfolgt eine Subtypisierung, denn die unterschiedlichen Formen des PA (z.B. Adenom und bilaterale Hyperplasie) werden unterschiedlich behandelt. Zur Subtypisierung ist als erstes ein CT der Nebennieren durchzuführen (auch, um Hinweise auf ein evtl. vorhandenes Karzinom zu bekommen); Danach kann, bei weiterhin unklarem Befund, mittels Nebennierenvenensampling zwischen uni- und bilateraler Erkrankung unterschieden werden.<sup>16,21</sup> Abbildung 5 stellt die Vorgehensweise beim Nebennierenvenensampling dar.



**Abbildung 5 Reihenfolge der Blutabnahmen beim Nebennierenvenenkatheter: In allen Proben 1–5 werden Serumcortisol und -aldosteron bestimmt (PRC nicht!). Die V. cava inferior wird am Anfang und am Ende der Katheterisierung untersucht, um einen eventuellen stressbedingten Cortisolanstieg während der Untersuchung zu erkennen. Hierdurch könnte ggf. eine richtige Katheterlage in einer der Nebennieren-(NN-)Venen vorgetäuscht werden.<sup>21</sup>**

Bei PatientInnen, bei denen mit einem Alter von <20 Jahren ein PA diagnostiziert wurde oder bei positiver Familienanamnese (siehe oben) sollte außerdem eine genetische Testung auf familiären Hyperaldosteronismus Typ I (glucocorticoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus) durchgeführt werden.<sup>4,16</sup>

Eine weitere Möglichkeit, zwischen APA und IHA zu unterscheiden, ist der Orthostasetest. Bei einem gesunden PatientInnen oder einem PatientInnen mit IHA steigt durch die verminderte Nierendurchblutung nach 3 Stunden in aufrechter Körperhaltung der Aldosteron- und Reninspiegel an, bei einem Patienten/einer Patientin mit APA bleibt dieser Effekt aus.<sup>3,21</sup> Zum Vorgehen bei der Subtypisierung siehe Abbildung 6.

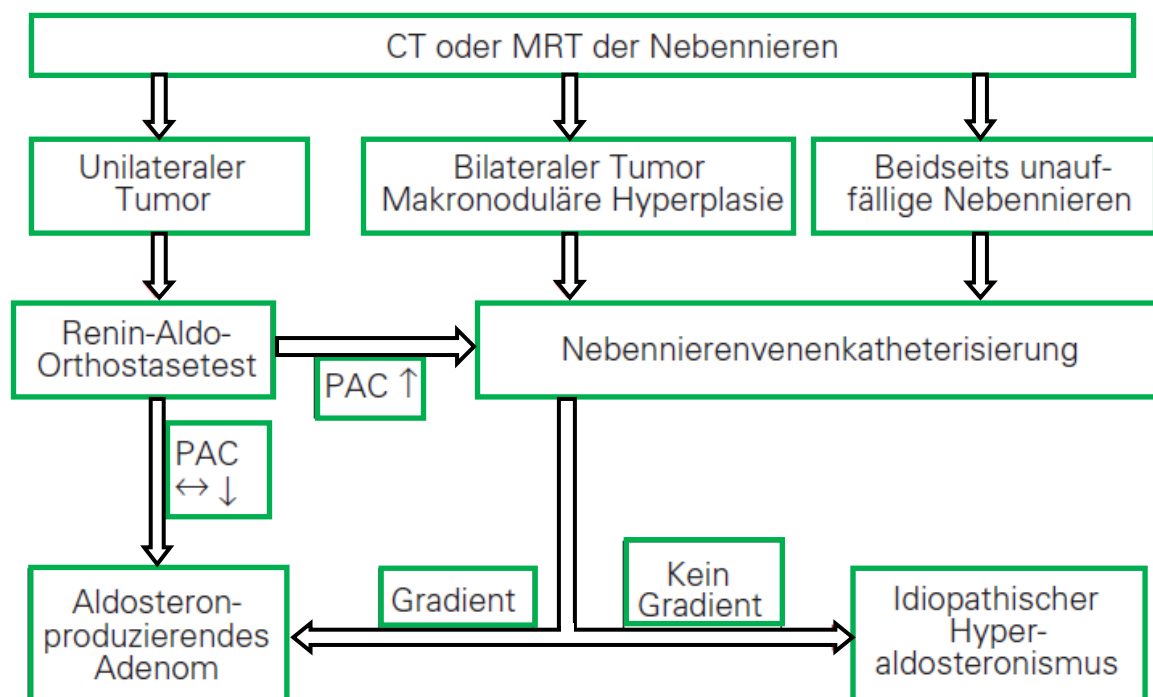


Abbildung 6 Flow-Chart zur Vorgehensweise bei der Subtypisierung eines PA.<sup>21</sup>

## 2.2.6 Therapie des PA

Bei einem Nebennierenadenom oder bei unilateraler Nebennierenhyperplasie besteht die Therapie in einer chirurgischen Entfernung nach Vorbehandlung mit Spironolacton.<sup>4,6,7,16</sup>

Zur medikamentösen Therapie, welche v.a. bei bilateraler Hyperplasie durchgeführt wird, kommen MR-Antagonisten, ACE-Hemmer und AT1-Blocker in Frage.

Sie senken nicht nur den Blutdruck, sondern wirken sich auch positiv auf die endotheliale Dysfunktion aus und verringern dadurch signifikant das kardiovaskuläre Risiko.<sup>7,14,24</sup> Bei PatientInnen mit familiärem PA Typ I ist die Behandlung mit einem Glucocorticoid einem MR-Antagonisten vorzuziehen.<sup>16</sup>

### **2.2.7 Risiken und Komplikationen des PA**

Bei der Entwicklung eines metabolischen Syndroms eines therapieresistenten Hypertonus sowie mikro- und makrovaskulärer Erkrankungen spielt ein erhöhter Aldosteronspiegel eine zentrale Rolle.<sup>2</sup> Durch den vermehrten Aldosteroneinfluss kommt es außerdem zu Störungen des Elektrolythaushaltes im Sinne einer Hypokaliämie, einer metabolischen Alkalose und/oder einer Hypomagnesiämie.<sup>7</sup> PatientInnen mit PA haben grundsätzlich ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen gegenüber PatientInnen mit essentieller Hypertonie, selbst bei gleichen Blutdruckwerten.<sup>6</sup>

## **2.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Die Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen werden eingeteilt in Risikofaktoren erster und zweiter Ordnung. Zu den Risikofaktoren erster Ordnung werden arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Alter, Geschlecht und Nikotinabusus gezählt. Risikofaktoren zweiter Ordnung sind u.a. Hyperurikämie, Adipositas, Hyperhomozysteinämie, familiäre Konstitution, Stress, Bewegungsmangel und hormonelle Faktoren.<sup>1</sup>

### **2.3.1 Arterielle Hypertonie**

#### **2.3.1.1 Definition und Einteilung**

Nach WHO-Definition besteht ein arterieller Hypertonus bei einem systolischen Blutdruck von größer 140 mmHg und /oder einem diastolischen Blutdruck von größer 90 mmHg (WHO, 1999).<sup>25</sup>

In der Literatur wird zwischen mehreren Formen der arteriellen Hypertonie unterschieden: Zum einen ist jene PatientInnengruppe zu nennen, bei der es nur unter körperlicher und/oder psychischer Belastung zu einer Hypertonie kommt (labile oder Belastungshypertonie), zum anderen die Gruppe der unter Dauerhypertonie leidenden PatientInnen, bei der eine permanente Erhöhung des Blutdruckes besteht (stabile Hypertonie). Die hypertensive Krise ist durch eine vorübergehende Blutdruckerhöhung von über 230/130 mmHg ohne Organschäden definiert. Vom hypertensiven Notfall spricht man, wenn es im Rahmen einer hypertensiven Krise zu vitaler Gefährdung durch das Auftreten von Organschäden kommt. In 80% der Fälle wird ein hypertensiver Notfall durch eine chronische Niereninsuffizienz hervorgerufen. <sup>4</sup>

Der arterielle Hypertonus ist einer der wichtigsten bekannten Gefäßrisikofaktoren. Wurde jedoch früher das hypertensiv bedingte kardiovaskuläre Risiko und die sich daraus ergebende Behandlungsindikation isoliert betrachtet, fließen in die heutige Einteilung bzw. Beurteilung des Hypertonus sowohl weitere bekannte Risikofaktoren als auch bereits bestehende Folgeveränderungen mit ein, wobei es hier v.a. um eine Risikostratifizierung für kardiovaskuläre Ereignisse geht (siehe Tabelle 3).

Fallen die Werte in unterschiedliche Zuordnungskategorien, erfolgt die Einteilung nach dem Wert mit dem höheren Risiko.

Von einer isolierten systolischen Hypertonie spricht man bei einem  $P_S \geq 180$  bei gleichzeitigem  $P_D < 90$ . <sup>26</sup>

Die Hypertonie wird ätiologisch eingeteilt in primäre und sekundäre Formen, wobei die primäre (essenzielle) Hypertonie mit >90% die überwiegende Mehrheit der Hypertoniker ausmacht. <sup>1,4</sup>

Nach pathogenetischen Gesichtspunkten kann außerdem eine Einteilung in Widerstands-, Volumen- oder Elastizitätshochdruck vorgenommen werden. <sup>1</sup>

Andere Erkrankungen/ Risikofaktoren	normal P <sub>S</sub> 120-129 oder P <sub>D</sub> 80-84	hochnormal P <sub>S</sub> 130-139 oder P <sub>D</sub> 85-89	HT Grad 1 P <sub>S</sub> 140-159 oder P <sub>D</sub> 90-99	HT Grad 2 P <sub>S</sub> 160-179 oder P <sub>D</sub> 100-109	HT Grad 3 P <sub>S</sub> ≥180 oder P <sub>D</sub> ≥110
Keine weiteren RF	normales Risiko	normales Risiko	leicht erhöhtes Risiko	moderat erhöhtes Risiko	stark erhöhtes Risiko
1-2 RF	leicht erhöhtes Risiko	leicht erhöhtes Risiko	moderat erhöhtes Risiko	moderat erhöhtes Risiko	sehr stark erhöhtes Risiko
≥3 RF, MS, OS oder DM	moderat erhöhtes Risiko	stark erhöhtes Risiko	stark erhöhtes Risiko	stark erhöhtes Risiko	sehr stark erhöhtes Risiko
manifeste kardiovaskuläre und/oder renale Erkrankung	sehr stark erhöhtes Risiko	sehr stark erhöhtes Risiko	sehr stark erhöhtes Risiko	sehr stark erhöhtes Risiko	sehr stark erhöhtes Risiko

**Tabelle 3** P<sub>S</sub>: systolischer Blutdruck; P<sub>D</sub>: diastolischer Blutdruck; HT: Hypertonie. leicht, moderat, stark und sehr stark erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beziehen sich auf das Vorkommen eines kardiovaskulären Ereignisses in 10 Jahren; OS: subklinische Organschäden; MS: metabolisches Syndrom.<sup>26</sup>

### 2.3.1.2 Epidemiologie

Die Häufigkeit des Bluthochdrucks steigt mit dem Alter und dem Übergewicht. In den westlichen Industrienationen beträgt die Prävalenz im Durchschnitt ca. 25%, im Alter von >60 Jahren steigt sie auf bis zu 50%, bei Adipositas auf bis zu 75%.

4,10

### 2.3.1.3 Ätiologie

Bei der primären Hypertonie geht man von einer multifaktoriellen Genese aus. Als Einflussfaktoren werden die folgenden diskutiert.<sup>1</sup>

- erhöhter peripherer Gefäßwiderstand durch eine gesteigerte Sensitivität auf vasopressorische Substanzen
- erhöhte Kochsalzsensitivität

- reduzierte NaCl- und Wasserausscheidung über die Niere, sodass eine suffiziente Ausscheidung nur bei erhöhtem Druck gewährleistet ist
- sympathische Aktivierung durch Stress
- erhöhte Freisetzung von Endothelin/verminderte Synthese und Freisetzung von NO
- erhöhtes HZV mit autoregulativer Vasokonstriktion
- Umweltfaktoren: Rauchen, physische Inaktivität, Stress, Kochsalzkonsum

Weitaus seltener sind sekundäre Hypertonieformen. Die Ursachen hierfür können renal, endokrin, durch ein Schlafapnoe-Syndrom oder durch eine Aortenisthmusstenose bedingt sein. Für temporäre Blutdruckerhöhungen kommen ZNS-Erkrankungen, Pharmaka und Schwangerschaft in Frage. <sup>1,4</sup> gibt einen Überblick über die Entstehungsfaktoren des arteriellen Hypertonus.

#### **2.3.1.4 Pathophysiologie und Pathogenese**

Die beiden blutdruckbestimmenden Größen sind das HZV und der totale periphere Widerstand, TPR. Das HZV kann durch Steigerung der Herzfrequenz sowie durch ein erhöhtes Schlagvolumen bei vermehrter extrazellulärer Flüssigkeit erhöht sein. Vermehrte Sympathikusaktivität, AT II und Aldosteron steigern über eine Vasokonstriktion den TPT genauso wie autoregulative Vorgänge, mit denen manche Organe sich selbst vor dem erhöhten Druck schützen. Mit der Zeit kommt es so zu Gefäßschäden und einer Hypertrophie der Gefäßmuskulatur, was in einer Fixierung des Hypertonus resultiert. Vor allem in der Niere kommt es hierdurch zu einem Teufelskreis, da die Niere die durch die Atherosklerose hervorgerufene Minderperfusion durch eine Erhöhung des systemischen Blutdrucks zu kompensieren versucht. <sup>27</sup>

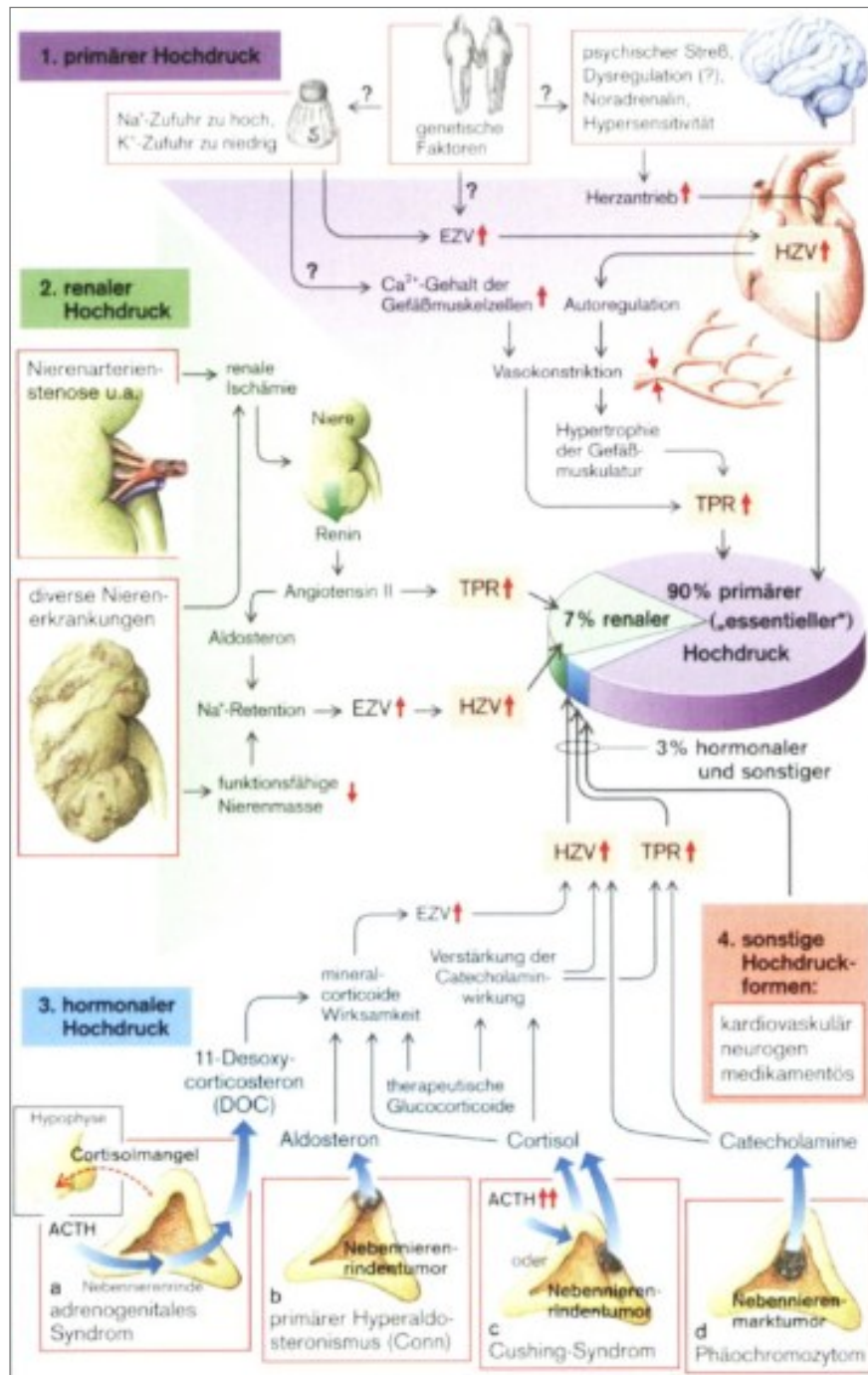


Abbildung 7 ätiologische und pathogenetische Faktoren des Bluthochdrucks <sup>27</sup>



### 2.3.1.5 Therapie

Nach den Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga<sup>22</sup> sollte als erste Maßnahme bei allen PatientInnen eine Änderung des Lebensstils stehen, mit dem Ziel, den Blutdruck zu senken, andere kardiovaskuläre Risikofaktoren zu minimieren und die Anzahl und Dosis der eingesetzten Antihypertensiva zu reduzieren; dies gilt auch für Personen mit normalem Blutdruck, aber zusätzlichen Risikofaktoren, um das Risiko einer Bluthochdruckentstehung zu senken. Diese Änderungen sollten beinhalten: Gewichtsreduktion und -stabilisierung, Nikotinabstinenz, Reduktion der Na<sup>+</sup>-Zufuhr, Einschränkung übermäßigen Alkoholkonsums, körperliche Aktivität, mehr Obst und Gemüse und weniger Fett (v.a. weniger gesättigte Fettsäuren). Die Umsetzung dieser Empfehlungen sollte professionell unterstützt und überwacht werden. Da die Compliance für Lebensstiländerungen nicht gut ist, sollten vor allem PatientInnen ohne medikamentöse Therapie engmaschig kontrolliert werden, um rechtzeitig mit einer antihypertensiven Medikation beginnen zu können.

Für die medikamentöse Therapie kommen im Wesentlichen fünf Substanzgruppen zum Einsatz - Thiaziddiuretika, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer, AT-Rezeptor-Antagonisten und  $\beta$ -Blocker. Diese können als Mono- oder Kombinationstherapie sowohl zur Initiierung als auch zur Aufrechterhaltung einer antihypertensiven Behandlung eingesetzt werden, wobei  $\beta$ -Blocker z.B. bei Diabetes und/oder metabolischem Syndrom relativ ungeeignet sind. Für die individuelle Therapieentscheidung sollte berücksichtigt werden, welche Medikamente bei dem jeweiligen PatientInnen bereits ohne ausreichende Wirkung verabreicht worden sind, welches kardiovaskuläre Gesamtrisikoprofil bzw. bestehende (subklinische) Organschäden er oder sie aufweist, ob es andere Kontraindikationen (wie z. B. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten) gibt und welche der in Frage kommenden Therapieoptionen die kostengünstigste ist.

Da der häufigste Grund für schlechte PatientInnencompliance das Auftreten von Nebenwirkungen ist, sollte diesen ausreichend Beachtung geschenkt werden. Förderlich für die Compliance ist ein Therapieschema, bei dem eine einmal tägliche Gabe ausreicht, um den Blutdruck für 24 Stunden auf das gewünschte Niveau zu senken.

Die Effektivität der Therapie kann durch Selbstmessung oder regelmäßige ärztliche Messung überprüft werden.

### **2.3.1.6 Risiken und Komplikationen**

Ein dauerhaft erhöhter Blutdruck führt zu Gefäßschäden, die wiederum die Ursache für Herzinfarkt, Schlaganfall, pAVK, Nephrosklerose und Fundus hypertonicus sind. <sup>1</sup> Auch direkte Organschäden wie dilatative Ventrikelhypertrophie, Hochdruckenzephalopathie und Blutungen werden durch den Hypertonus hervorgerufen. <sup>27</sup> Im Rahmen des MORGAM-Projektes konnte gezeigt werden, dass eine Steigerung des  $P_s$  um 10 mmHg das Schlaganfallrisiko um 25-28% erhöht. <sup>28</sup>

Bei isolierter systolischer Hypertonie bedeutet ein auffällig niedriger diastolischer Blutdruck wegen der sich daraus ergebenden hohen Blutdruckamplitude ein besonders hohes kardiovaskuläres Risiko. <sup>22</sup>

## **2.3.2 Diabetes mellitus Typ 2**

### **2.3.2.1 Definition**

Der Diabetes mellitus ist definiert als eine durch den Leitbefund chronische Hyperglykämie charakterisierte Regulationsstörung des Stoffwechsels. Es liegt entweder eine gestörte Insulinsekretion oder eine verminderte Insulinwirkung oder auch beides zugrunde. Beim DM-2 kann sich die Störung von einer vorwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz erstrecken. <sup>29</sup>

### **2.3.2.2 Epidemiologie**

In Deutschland leiden ca. 7-8% der Erwachsenen an Diabetes mellitus, wobei der DM-2 mit ca. 90% in Deutschland die häufigste Form des Diabetes mellitus darstellt. <sup>7,29</sup>

### 2.3.2.3 Ätiologie

Als Risikofaktoren an einem Diabetes mellitus zu erkranken gelten u.a. Übergewicht, falsche Ernährung sowie mangelnde körperliche Aktivität und höheres Lebensalter.<sup>29</sup> Daneben dürfte auch die genetische Prädisposition eine Rolle spielen, da in Zwillingsstudien gezeigt werden konnte, dass sich bei eineiigen Zwillingen ein DM-2 in 90% der Fälle bei beiden Geschwistern manifestiert.<sup>29</sup> Stammfettsucht gilt als unabhängiger Risikofaktor für eine DM-2-Manifestation<sup>29</sup>, des Weiteren können eine Reihe von Medikamenten, wie z. B. Glucocorticoide, Epinephrin, Phenytoin, Diazoxid und Furosemid die Glukosetoleranz verschlechtern.<sup>7,29</sup>

### 2.3.2.4 Diagnostik

Die Diagnosestellung erfolgt durch die Bestimmung der Plasmaglukose. Bei einem Wert  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) gilt die Diagnose als gesichert, bei einem Wert  $\geq 100$  mg/dl (5,6 mmol/l) muss die Diagnose mittels oralem Glukosetoleranztest (oGTT) bestätigt werden.

Bei einem 2-h-Wert  $< 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) und  $\geq 140$  mg/dl (7,8 mmol/l) im oGTT liegt eine gestörte Glukosetoleranz (Impaired Glucose Tolerance) vor, die i. e. L. als prädiktiver Marker von Bedeutung ist.<sup>29</sup> Seit kurzem kann man einen Diabetes mellitus auch bei einem HbA1c Wert von über 6,5% diagnostizieren.<sup>3</sup>

### 2.3.2.5 Pathophysiologie und Pathogenese

Mögliche Pathomechanismen der Entstehung der Atherosklerose bei Diabetes mellitus sind die folgenden.<sup>30</sup>

- AGE: Durch die Reaktion der Makrophagen gegen diese durch Hyperglukämie veränderten molekularen Strukturen (AGEs) entstehen zahlreiche Zytokine mit proliferativer und lytischer Aktivität, u.a. VEGF (steigert Gefäßpermeabilität und Neovaskularisation), TGF- $\beta$  (steigert die Matrixsynthese), TNF- $\alpha$  (wirkt proinflammatorisch), AT II und Aldosteron (steigern Proliferation und Migration glatter Muskelzellen) und Endothelin I (bewirkt einen Vasospasmus).

- Insulinresistenz und Hyperinsulinämie: Hohe Insulinkonzentrationen im Blut sind verantwortlich für die Proliferation glatter Muskelzellen und Freisetzung von bFGF sowie für eine Störung des Lipidstoffwechsels.
- Hyperkoagulabilität durch eine Vermehrung von Plasminogenaktivator Inhibitor I und eine Steigerung der Thrombozytenaggregation
- Additive vaskuläre Risikofaktoren, die gehäuft in Assoziation mit Diabetes mellitus auftreten

### 2.3.2.6 Risiken und Komplikationen

Akute Komplikationen bestehen in hyper- oder hypoglykämischen Entgleisungen, die jedoch beim DM-2 eher selten auftreten. <sup>4</sup> Eine für den DM-2 typische Akutkomplikation ist das hyperosmolare Koma, wenn die Insulinsekretion ausreicht, um eine Ketoacidose zu verhindern. Durch eine stark gesteigerte hepatische Glukoseproduktion erhöht sich die Blutglukosekonzentration drastisch, was zu massiver osmotischer Diurese und hypertoner Dehydratation führt. <sup>7</sup>

Langfristige Schäden wie z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall, PAVK, Ulcera, Retinopathie und Nephropathie sind Folge schwerer mikro- und makroangiopathischer Veränderungen sowie Neuropathien. <sup>4,7,29</sup> Diabetiker entwickeln fünf Mal häufiger eine Atherosklerose als Nichtdiabetiker, wobei eine enge Korrelation zwischen der Dauer der diabetischen Manifestation und der Entwicklung einer arteriellen Verschlusskrankheit. <sup>30</sup> DiabetikerInnen sollten daher regelmäßig Kontrollen in Bezug auf mögliche Folgeschäden ihres Diabetes Mellitus durchführen, damit rechtzeitig Behandlungen eingeleitet werden können. <sup>3,4,19</sup>

### 2.3.2.7 Therapie

PatientInnen mit DM-2 benötigen oft zumindest bei Manifestation der Erkrankung keine Insulintherapie, sondern können mit Diät, Bewegung und oralen Antidiabetika gut behandelt werden. Eine Insulinsubstitution ist meist erst nach jahrelangem Verlauf der Erkrankung mit Nachlassen der Insulinsekretion notwendig. <sup>29</sup>

Eine signifikante Verzögerung der Entwicklung mikroangiopathischer Veränderungen ist bisher für ACE-Hemmer und AT-II-Antagonisten belegt. <sup>7</sup>

## 2.3.3 Hyperlipidämie

### 2.3.3.1 Definition und Einteilung

Im klinischen Alltag werden meistens Triglyceride sowie HDL-, LDL- und Gesamtcholesterin bestimmt. Danach werden Hyperlipidämien deskriptiv in drei Gruppen eingeteilt.<sup>4</sup>

- Hypertriglyceridämie: >200 mg/dl
- Hypercholesterinämie: >200 mg/dl Gesamtcholesterin
- kombinierte Hyperlipidämie: Erhöhung von Triglyceriden und Cholesterin

Des Weiteren gilt ein HDL-Wert <40 mg/dl als niedrig, von einem hohen HDL-Wert spricht man ab 60 mg/dl.<sup>30</sup>

### 2.3.3.2 Epidemiologie

Mit einer Prävalenz von 20% sind Hyperlipidämien insgesamt sehr häufig.<sup>1</sup> In den westlichen Industrienationen haben >50% der über 40 jährigen Cholesterinwerte >200 mg/dl.<sup>4</sup>

### 2.3.3.3 Ätiologie

Als Ursachen für erhöhte Blutfettwerte kommen Lifestyle-Faktoren (unausgewogene Ernährung, Bewegungsmangel, Alkoholkonsum), Medikamente (u.a. Thiaziddiuretika, Kontrazeptiva,  $\beta$ -Blocker, Glucocorticoide), Krankheiten (u. a. metabolisches Syndrom, Niereninsuffizienz, Hypothyreose, primär biliäre Zirrhose, Hepatitis, nephrotisches Syndrom, akute Pankreatitis, DM-2, schlecht eingestellter Typ-1-Diabetes mellitus) und hereditäre Störungen in Frage.<sup>3,4</sup>

Primäre Hyperlipidämien basieren auf mono- oder polygenetisch vererbten Defekten, die häufig zusätzlich durch die bereits genannten Lifestyle-Faktoren verstärkt werden. Beispiele hierfür sind z. B. die familiäre Hypercholesterinämie oder der familiäre Apolipoprotein-B100-Defekt, bei denen jeweils die Bindung des LDL-Cholesterins an den LDL-Rezeptor behindert ist, was zu einer Störung der LDL-Cholesterinelimination aus dem Blut führt.<sup>7</sup>

#### **2.3.3.4 Risiken und Komplikationen**

Die Diagnostik erfolgt im Rahmen der Routinediagnostik mittels Blutabnahme beim nüchternen PatientInnen. <sup>3</sup>

#### **2.3.3.5 Pathophysiologie und Pathogenese**

Bei der Entstehung der Atherosklerose nimmt das jahrelange Vorliegen einer Hyperlipidämie eine führende Rolle ein. Als anerkannteste Theorie für deren Entstehung gilt die von Brown/Goldstein aufgestellte Response-to-Injury-Hypothese: Bei hohen Blutfettwerten finden sich auch vermehrt chemisch veränderte, i.e. glykierte oder oxidierte, LDL-Cholesterinmoleküle im Blut, welche sich in der Intima ablagern. Makrophagen phagozytieren diese über Scavenger Rezeptoren. Durch die unkontrollierbare Aufnahme werden diese jedoch bald zu Schaumzellen, die aufplatzen und so zur Lumenobliteration der Gefäße und zur Inflammation beitragen. In weiterer Folge kommt es zur Entstehung atherosklerotischer Plaques, da es durch die Ausscheidung von Chemokinen zur Einwanderung, Proliferation und Ablagerung von Gefäßmuskelzellen und Thrombozyten in der Intima kommt. Die daraus entstehende Lumeneinengung und Endothelschädigung in Verbindung mit einer chronischen Entzündung bis hin zur Plaqueruptur liefert einen wesentlichen Beitrag zur Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen. <sup>1</sup>

Dieser Prozess dauert Jahrzehnte, von der Entstehung sogenannter Fatty Streaks bis zur Bildung komplizierter Plaques. Eine genaue Einteilung wurde erstmals von Stary et al. <sup>31</sup> publiziert. (siehe Abbildung 9)

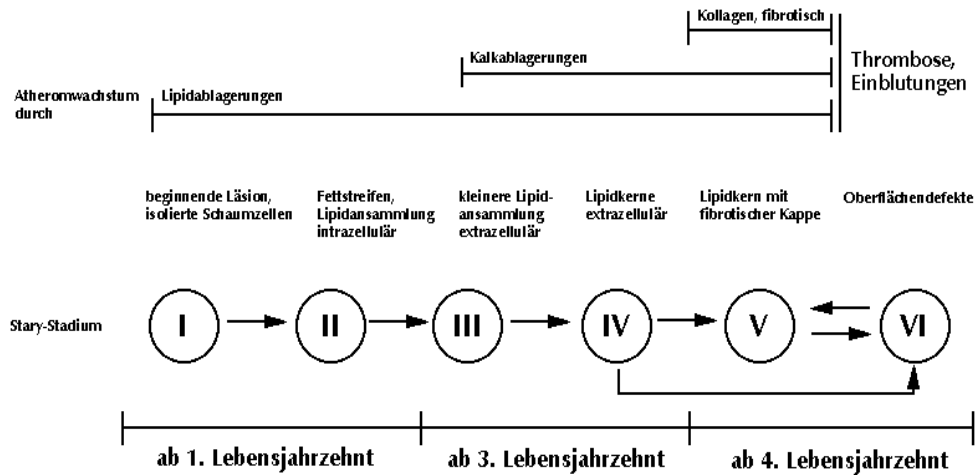


Abbildung 9 Stary-Klassifikation der Atherosklerose <sup>31</sup>

### 2.3.3.6 Therapie

Um den Plasmaspiegel der Lipide zu normalisieren, ist in den meisten Fällen als primäre Maßnahme eine Modifikation der Lebensgewohnheiten hin zu mehr Sport und einer gesünderen Ernährung mit Reduktion des Alkoholkonsums anzustreben. Übergewicht sollte durch eine Reduktion der Kalorienzufuhr abgebaut werden. Vor allem bei Hypertriglyceridämien führen diese Maßnahmen am wirksamsten zu einer Normalisierung des Triglyceridspiegels. <sup>7</sup> Dennoch bringen Lifestyle-änderungen bei vielen PatientInnen oftmals nicht den gewünschten Erfolg, denn auch die Genetik spielt bei den Hyperlipidämien oftmals eine sehr gewichtige Rolle. <sup>3,4,7</sup>

Medikamentöse Therapieansätze sind u. a. Hemmung der HMG-Co-A-Reduktase durch sog. Statine, Hemmung des mikrosomalen Triglyceridtransferproteins, Hemmung der ACAT, Hemmung der Cholesterinresorption im Darm z.B. durch Ezetimib oder Sitostanol, Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäuren durch Anionenaustauscherharze, Hemmung der Synthese cholesterintransportierender Proteine z.B. durch Fibrate oder durch Nikotinsäure sowie Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels. <sup>7</sup>

Die Therapieziele werden in Abhängigkeit vom Risikoprofil des/der jeweiligen PatientIn individuell festgelegt (siehe Tabelle 4) <sup>3</sup>

	TG	Gesamt- cholesterin	LDL	HDL	LDL:HDL- Quotient
keine weiteren Risikofaktoren	<150	<250	<160	>40	<4
weitere Risikofaktoren	<150	<200	<130	>40	<3
manifeste Gefäßkrankheit	<150	<180	<100	>40	<2

**Tabelle 4 Zielwerte für die Therapie von Hyperlipidämien in mg/dl. Risikofaktoren: arterielle Hypertonie, Niktorin, Diabetes mellitus, Adipositas, pAVK oder KHK in der Familienanamnese, männliches Geschlecht, Bewegungsmangel, Stress, Hyperhomozysteinämie, hohes Fibrinogen und Lipoprotein (a). <sup>3</sup>**

### 2.3.3.7 Risiken und Komplikationen

Das Hauptrisiko bei Hyperlipidämien ist die Arteriosklerose, v.a. der Koronarien, was zu einer erhöhten Gefahr für einen Myokardinfarkt führt. <sup>8</sup> So besteht eine lineare Korrelation zwischen der Höhe des Cholesterinwertes und dem Risiko einer KHK. <sup>30</sup>

Starke Hypertriglyceridämien (>2000 mg/dl) bergen die Gefahr einer Pankreatitis sowie einer NASH. <sup>3</sup>

### 2.3.4 Rauchen

#### 2.3.4.1 Epidemiologie

In Österreich haben im Jahr 1997 etwas mehr als ein Drittel (35,9%) der Männer und nicht ganz ein Viertel (23,3%) der Frauen geraucht. Beinahe jeder fünfte Mann (22,4%) und jede achte Frau (12,6%) haben zu rauchen aufgehört. Über 40% der Männer (41,7%) und fast zwei Drittel (64,1%) der Frauen haben niemals geraucht. Der Status des Rauchens ist von zahlreichen sozioökonomischen Faktoren abhängig: Niedrig Gebildete, Personen mit Arbeiterberufen und Arbeitslose tendieren nicht nur in hohem Maß zu einem frühen Beginn des

Rauchens, sondern hören auch seltener zu Rauchen auf als höher Gebildete, Angestellte und BeamtInnen.<sup>32</sup>

#### **2.3.4.2 Ätiologie**

Ein erhöhtes Risikoverhalten, wie es das Rauchen darstellt, ist einerseits Teil der Sozialisation im Jugendalter; bei erschwerten Entwicklungsbedingungen (eingeschränktes soziales Milieu, kritische Lebensereignisse, Alltagsstress, schlechte schulische Leistungen und ein schlechtes subjektives Allgemeinbefinden) steigt die Inzidenz jedoch zusätzlich.<sup>33</sup>

#### **2.3.4.3 Pathophysiologie und Pathogenese**

Nikotin verursacht kurzfristig hämodynamische Effekte, die auf seine biphasische Wirkung zurückzuführen sind, weswegen unmittelbar vor einer Blutdruckmessung auch nicht geraucht werden sollte. In niedriger Dosierung stimuliert es über die nikotinischen Acetylcholinrezeptoren vegetative Ganglien, was zur Freisetzung von Noradrenalin aus den Nervenendigungen, der Freisetzung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark und zur Steigerung neuronaler Entladungen im ZNS führt. In höherer Dosierung hat es die gegenteilige Wirkung mit Ganglienblockade, vagaler Stimulation und Reduktion der Hirnaktivität.<sup>11,34</sup> Langfristig führt das Rauchen zu einer Erhöhung des Blutdrucks, einer Steigerung der Herzfrequenz, einer verminderten Dehnbarkeit der großen Gefäße und einer Steigerung des Gefäßtonus.<sup>34</sup>

Mögliche Pathomechanismen zur Förderung der Atherosklerose sind<sup>30</sup>

- direkte Endothelschädigung (oxidative Schädigung durch gesteigerte Lipidperoxidation und Ausbildung von ROS)
- gesteigerte Endothelkontraktion durch erhöhte Katecholaminausschüttung
- Störung des Stoffaustausches zwischen Blut und Arterienwand
- Störung des zellulären Lipidstoffwechsels
- Steigerung der Thrombozytenaktivierung: durch die Endothelschädigung ist die Thrombozytenadhäsion gesteigert, wodurch vermehrt proliferierende

Substanzen freigesetzt werden, was wiederum die Muskelzellproliferation verstärkt

- Erhöhung der Hb-CO-Konzentration im Blut
- Erhöhung des Hkt
- Verminderung der NO-Synthese
- immunpathologische Reaktionen

#### **2.3.4.4 Therapie**

Zur Entwöhnung kommt eine Kombination von Verhaltenstherapie mit Nikotin-substitution, z. B. in Form von Nikotinplastern, zum Einsatz. Die Erfolgsquote liegt nach einem Jahr bei ca. 10%.<sup>7</sup> Medikamentös kann der Entzug mit Bupropion oder Varenicilin unterstützt werden.<sup>35</sup>

#### **2.3.4.5 Risiken und Komplikationen**

Die durch das Tabakrauchen verursachten Erkrankungen sind einerseits durch den eingeatmeten Rauch und die darin enthaltenen Karzinogene, andererseits durch das Nikotin selbst verursacht. Im Zigarettenrauch sind 44 toxische und/oder karzinogene Stoffe identifiziert, darunter Teer, Kohlenmonoxid, Formaldehyd, Blei, diverse Stickstoffverbindungen und Arsen.<sup>36</sup>

Die meisten durch das Rauchen (mit) verursachten Erkrankungen betreffen wahrscheinlich die Lunge. So werden >90% aller malignen Lungentumoren durch das Rauchen verursacht, auch chronische Erkrankungen und Strukturdefekte wie z. B. Asthma, COPD, Lungenemphysem und chronische Bronchitis werden in erster Linie durch das Rauchen verursacht oder verstärkt.<sup>1</sup> Ein starker Zusammenhang besteht auch mit Malignomen des Urethraltraktes. So ist das Risiko, einen bösartigen Tumor im Bereich der Harnwege zu bekommen, für ZigarettenraucherInnen drei Mal so hoch wie für NichtraucherInnen.<sup>37</sup>

Das Risiko, einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zu erleiden, ist bei RaucherInnen 2,5-3 Mal so hoch wie bei NichtraucherInnen, wobei dieses Risiko exponentiell abnimmt, sobald man zu rauchen aufgehört hat. Nach vier Jahren ist das kardiovaskuläre Risiko nur noch geringfügig höher als bei jemandem, der nie geraucht hat.<sup>38</sup> Für die pAVK gilt das Rauchen als Risikofaktor Nummer eins,

wobei dem Nikotin selbst nur wenig atherogene Potenz zugeschrieben wird. Bei Nichtrauchern (initial gefäßgesunden Männern) beträgt die 5-Jahres-Inzidenz der pAVK 5,9%, bei starken Rauchern 18%.<sup>30</sup>

### **2.3.5 Adipositas**

Übergewicht und Fettleibigkeit stellen nicht nur per se ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen dar, sie gehen auch mit einer erhöhten Rate an weiteren Gefäßrisikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie einher und sind außerdem ein Risikofaktor für Krebserkrankungen. Weltweit hat sich die Anzahl der Übergewichtigen seit 1980 mehr als verdoppelt.<sup>39</sup>

#### **2.3.5.1 Definition und Einteilung**

Die WHO definiert Übergewicht als eine abnorme oder exzessive Fettansammlung, die der Gesundheit schaden könnte. Hierbei gilt ein BMI ab 25 kg/m<sup>2</sup> als übergewichtig, ein BMI ab 30 kg/m<sup>2</sup> als fettleibig.<sup>39</sup>

Es gibt mehrere Möglichkeiten, das Körpergewicht zu klassifizieren. Die gängigste ist hierbei der Body-Mass-Index (BMI), bei dem das Körpergewicht [kg] zum Quadrat der Körpergröße [m<sup>2</sup>] in Relation gesetzt wird. Tabelle 5 zeigt die WHO-Klassifikation des Körpergewichts.

Für die Abschätzung des kardiovaskulären Risikos ist v.a. das Fettverteilungsmuster relevant, da bei abdomineller Adipositas bzw. dem androiden Fettverteilungstyp das gesundheitliche Risiko zusätzlich erhöht ist. Ein Maß hierfür ist der Taillenumfang, der 88 cm bei Frauen und 102 cm bei Männern nicht überschreiten sollte.<sup>3</sup>

Kategorie	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Normalgewicht	18,5–24,9
Übergewicht (Präadipositas)	25–29,9
Adipositas Grad I	30–34,9
Adipositas Grad II	35–39,9
Adipositas Grad III (Adipositas permagna oder morbide Adipositas)	≥ 40

Tabelle 5 WHO-Einteilung des Übergewichts in Abhängigkeit vom BMI <sup>39</sup>

### 2.3.5.2 Epidemiologie

Übergewicht betrifft 30–80% der Erwachsenen in Europa; ca. 20% der Kinder sind übergewichtig, ein Drittel davon fettleibig. Die Anzahl der übergewichtigen Kinder und Jugendlichen nimmt aktuell jedes Jahr zehn Mal so stark zu wie noch in den 1970er Jahren. <sup>40</sup>

In Österreich sind laut einer Zählung in den Jahren 2006/07 44,9% der Männer und 29,9% der Frauen übergewichtig, an schwerem Übergewicht (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>) leiden 12,8% der Männer und 13,4% der Frauen. In absoluten Zahlen waren damit in den Jahren 2006/07 in Österreich 860.000 Menschen ab 15 Jahren fettleibig (Männer: 400.000, Frauen 460.000). <sup>41</sup>

### 2.3.5.3 Ätiologie

Die Ursache von zu hohem Körpergewicht liegt in einer dauerhaft positiven Energiebilanz, i.e. in einer zu hohen Kalorienzufuhr im Vergleich zum Energieverbrauch. Unterschieden wird zwischen der primären Adipositas, bei der eine Kombination aus Lifestyle-Faktoren und genetischer Ausstattung zum Übergewicht führt, und einer sekundären Form, deren Ursache entweder endokrinologische Erkrankungen (z. B. Hypothyreose, Mb. Cushing, Insulinom) oder zentralnervöse Störungen sind. <sup>3,7</sup>

Die starke Zunahme der Anzahl an Übergewichtigen auf der ganzen Welt ist einerseits auf das Angebot an immer mehr hochkalorischen Nahrungsmitteln zurückzuführen, die auch in den Entwicklungsländern vergleichsweise billig angeboten werden. Andererseits nehmen, vor allem im Transport, immer mehr Maschinen den Menschen körperliche Arbeit ab. <sup>3,7,39</sup>

#### 2.3.5.4 Pathophysiologie und Pathogenese

Eine zentrale Rolle in der Entstehung des metabolischen Syndroms scheint nach neueren Erkenntnissen das Aldosteron zu spielen, deren Synthese durch lipid-lösliche Faktoren im Fettgewebe stimuliert wird und das an der Entstehung der Insulinresistenz beteiligt ist. <sup>2,10</sup> Abbildung 10 zeigt, wie sich die einzelnen Faktoren des metabolischen Syndroms gegenseitig beeinflussen.

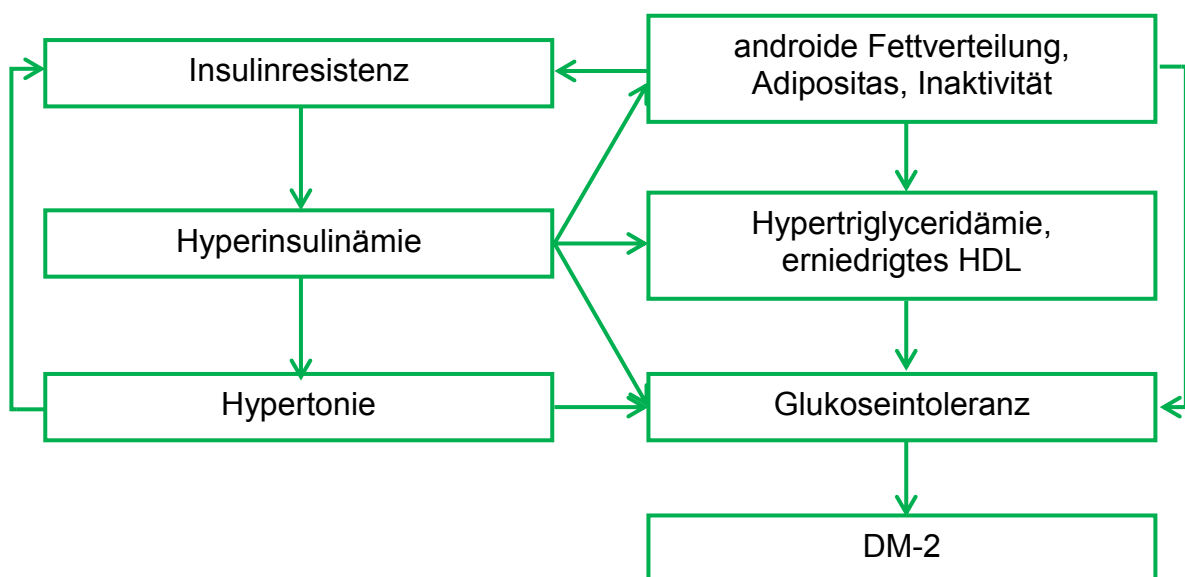


Abbildung 10 Entstehung des metabolischen Syndroms <sup>3</sup>

### **2.3.5.5 Therapie**

Eine definitive Therapieindikation besteht bei einem BMI ab 30, beim Auftreten übergewichtsbedingter Krankheiten bereits ab einem BMI von 25. Der wichtigste Therapieansatz besteht in einer Änderung der Lebensgewohnheiten mit dem Ziel, langfristig eine negative Energiebilanz zu schaffen.<sup>3</sup> Zur medikamentösen Therapie sind Orlistat und Sibutramin zugelassen, in schweren Fällen ist auch eine chirurgische Intervention z.B. mit Magenband oder Magenbypass in Erwägung zu ziehen (v.a. bei BMI >40).<sup>7</sup>

### **2.3.5.6 Risiken und Komplikationen**

Übergewicht und Fettleibigkeit sind weltweit die fünfthäufigste Todesursache; zumindest 2,8 Millionen Erwachsene sterben jährlich an den Folgen des Übergewichts. 44% der Diabeteserkrankungen, 23% der ischämischen Herzleiden und 7-41% der Krebserkrankungen sind auf Übergewicht zurückzuführen. Die wichtigsten Erkrankungen, die durch einen erhöhten BMI verursacht werden, sind kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes, Erkrankungen des Bewegungsapparates und viele Krebsarten (u. a. Endometriumkarzinom, Mammakarzinom, Colonkarzinom), wobei deren Häufigkeit mit dem Anstieg des BMI zunimmt.<sup>39</sup>

Die Adipositas ist Teil des metabolischen Syndroms, welches das gemeinsame Auftreten von Glukoseintoleranz oder Typ 2 Diabetes mit einer abdominellen Adipositas und/oder Dyslipoproteinämie und einer essentiellen arteriellen Hypertonie beschreibt. Weitere Facetten des metabolischen Syndroms sind Hyperurikämie evtl. mit Gicht, gestörte Fibrinolyse und Hyperandrogenämie bei Frauen.<sup>29</sup> Das Syndrom ist mit einem stark erhöhten Risiko für eine koronare Herzkrankheit verbunden,<sup>3</sup> aber auch unabhängig vom metabolischen Syndrom gilt Übergewicht als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung der arteriellen Hypertonie. Steigt in einer Bevölkerung der BMI, steigt auch der Blutdruck; Schätzungen gehen davon aus, dass bis zu 40% der BluthochdruckpatientInnen einen BMI im Bereich der Fettleibigkeit haben.<sup>10</sup>

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Die Diplomarbeit wurde im Rahmen der GECOH-Studie (Graz Endocrine Causes Of Hypertension) durchgeführt, einer single-center Diagnostikstudie zur Untersuchung der Sensitivität und Spezifität der AARR als Screeninginstrument für den PA. Das Studiendesign ist angelehnt an die Empfehlungen der Anweisung für Berichterstattung von Studien zur diagnostischen Genauigkeit (STARD) und der Deklaration von Helsinki.<sup>42,43</sup>

### **3.2 Studienhintergrund**

Da Aldosteron zahlreiche Effekte u.a. auf das kardiovaskuläre System hat, kann man die Hypothese aufstellen, dass eine hohe Aldosteron zu Renin Ratio nicht nur beim primären Hyperaldosteronismus, sondern auch bei PatientInnen mit sogenanntem essentiellen arteriellen Hypertonus eine Assoziation mit Blutdruck bzw. klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren zeigt. Diese Assoziationen sind in der Literatur bisher kaum beschrieben worden, v.a. nicht im Rahmen einer standardisierten Bestimmung von Aldosteron und Renin.

### **3.3 Studienziel**

Ziel der Studie ist es, mit einer standardisierten Messung zu evaluieren, ob die Aldosteron zu Renin Ratio sowohl bei PatientInnen mit primärem Hyperaldosteronismus als auch PatientInnen mit essentiellen arteriellem Hypertonus Korrelationen mit klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren zeigt.

### **3.4 Studienpopulation**

Die GECOH-Studie wurde im ambulanten Bereich des Instituts für Innere Medizin, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der Medizinischen Universität Graz, Österreich, durchgeführt. Die StudienteilnehmerInnen waren PatientInnen, die im Rahmen eines Hypertonie-Routinescreenings an die genannte Abteilung überwiesen worden waren.<sup>42</sup>

### **3.4.1 Einschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen wurden PatientInnen mit arteriellem Hypertonus, die zur Abklärung eines endokrinen Hypertonus an die Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechselüberwiesen wurden, ein Mindestalter von 18 Jahren hatten, Kaukasier waren und bei denen eine informierte schriftliche Einwilligung in die GECOH-Studie (written informed consent) vorlag.<sup>42</sup>

Medikamente, die einen signifikanten Einfluss auf die aldosteronvermittelten Effekte ausüben (Spironolacton, Canrenoat, Eplerenon, Amilorid und Triamteren) mussten gemäß den allgemeinen Empfehlungen für die PA-Abklärung zumindest 4 Wochen vor den Screeninguntersuchungen abgesetzt werden.<sup>16,42</sup>

### **3.4.2 Ausschlusskriterien**

Nicht zugelassen waren PatientInnen, bei denen nach Einschätzung der behandelnden Ärzte/Ärztinnen aus anderen Gründen ein SIT kontraindiziert bzw. nicht durchführbar war,<sup>16</sup> PatientInnen mit einer GFR (nach der MDRD-Formel) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (falls GFR < 30 bei einer Blutabnahme im Rahmen der GECOH-Studie wurde der Patient/die Patientin von der Studie ausgeschlossen), PatientInnen mit einer Herzinsuffizienz im NYHA Stadium 3 oder 4 bzw. einem akuten Koronarsyndrom innerhalb der letzten 2 Wochen, einer Leberzirrhose (Child-Pugh Stadium B oder C), PatientInnen unter laufender Chemo-, Glucocorticoid- oder immunsuppressiver Therapie, PatientInnen mit einer Erkrankung, deren voraussichtliche Lebenserwartung weniger als 12 Monate beträgt sowie schwangere Patientinnen. PatientInnen, die zu Beginn der Studie teilnahmeberechtigt waren, die aber im Verlauf der Studie ein Ausschlusskriterium erfüllten, wurden ebenfalls ausgeschlossen.<sup>42</sup>

## **3.5 Studienablauf**

Für alle Blutabnahmen im Rahmen dieser Studie wurden die PatientInnen aufgefordert, nüchtern zu kommen (12 Stunden nüchtern) sowie am Morgen der Blutabnahme auf das Rauchen und die Einnahme antihypertensiver Medikamente

zu verzichten. Die Blutproben zur Bestimmung der ARR wurden zwischen 8<sup>00</sup> Uhr und 11<sup>00</sup> Uhr morgens abgenommen, nachdem die PatientInnen für 10 min gegessen waren. Der Vermeidung von Hämolyse und zu langer Blutstauung wurde besondere Sorgfalt entgegengebracht. <sup>42</sup>

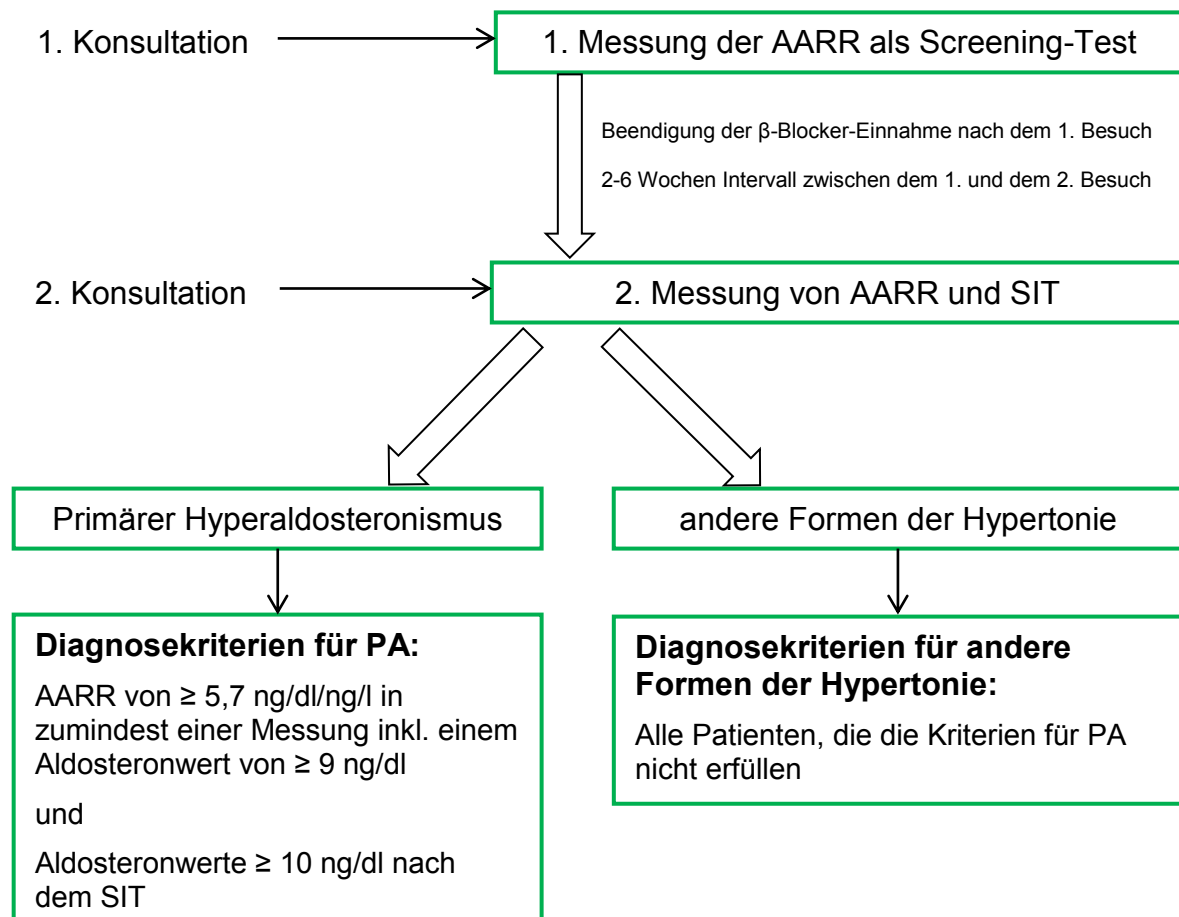


Abbildung 11 Ablauf der GECOH-Studie inkl. Diagnosekriterien für PA und andere Formen der Hypertonie <sup>42</sup>

Als Screeningtest wurde die AARR verwendet, wobei eine erhöhte AARR bedeutet, dass eine übermäßige Produktion von Aldosteron ohne physiologische Regulation durch Renin stattfindet. Entsprechend den Richtlinien für die jeweiligen Labormethoden bzw. Messeinheiten wurde der Grenzwert für ein positives Screeningresultat bei  $\geq 5,7$  festgesetzt. <sup>16</sup> Der Test wurde nur bei PatientInnen als positiv gewertet, die außerdem einen Aldosteronwert  $\geq 9$  ng/dl hatten, da gezeigt werden konnte, dass kein Patient mit PA diesen Wert unterschreitet. <sup>42,44</sup>

PatientInnen, die diese Diagnosekriterien nicht erfüllten, wurden als andere Form des Hypertonus i.e. als essentielle HypertonikerInnen klassifiziert.<sup>42</sup>

Insgesamt wurden zwei Bestimmungen der AARR sowie ein SIT als Bestätigungstest durchgeführt, wobei die zweite AARR 2-6 Wochen nach der ersten bestimmt wurde und der SIT anschließend am selben Tag erfolgte. Am Morgen vor dem SIT wurde außerdem die Na<sup>+</sup>- und Aldosteronausscheidung mittels einer 24-h-Urin-Messung bestimmt. Bei einer Na<sup>+</sup>-Konzentration >200 mEq wurde der SIT mit dem Ergebnis der Aldosteronmessung verglichen, um Aussagen über die Genauigkeit des SIT bei einer natriumreichen Ernährung machen zu können.<sup>42</sup> Diese zuletzt erwähnten Analysen sind jedoch derzeit noch nicht veröffentlicht.

### **3.6 Labormethoden**

Nach der Abnahme wurde jede Blutprobe innerhalb einer Stunde zentrifugiert und bei -20°C gelagert, bis sie entweder der wöchentlich stattfindenden Analyse zugeführt oder zumindest 4 Stunden nach der Abnahme gemessen wurden. Die Proben zur Aldosteronbestimmung wurden bis zum Einfrieren bzw. bis zur Auswertung bei 4°C gelagert.

Die PRA wurde aus EDTA-Plasma eines "RENIN III GENERATION" (GEN. III) RIA Assays (Renin IRMA RIA-4541, DRG Instruments GmbH, Marburg, Deutschland) bestimmt, indem die Umwandlung von ATgen zu AT II gemessen wurde.

Die Bestimmung des Aldosteronspiegels erfolgte aus EDTA-Plasma mit einem Radiimmunoassay (RIA) (Active Aldosterone RIA DSL-8600, Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, Texas, USA). Zusätzliche Laboruntersuchungen auf andere Bluthochdruckursachen (z. B. Phäochromozytom oder Mb. Cushing) sowie kardiovaskuläre Risikobewertungen wurden als Teil der Routineuntersuchungen im Rahmen der GECOH-Studie durchgeführt.

Alle Laborauswertungen erfolgten im Labor der Medizinischen Universität Graz.<sup>42</sup>

### **3.7 Statistische Methoden und Texterstellung**

Die statistische Auswertung erfolgte durch deskriptive Statistik sowie durch Regressionsanalysen mit SPSS 16.0 statistical package (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Bei den Regressionsanalysen wurde untersucht ob bestimmte kardiovaskuläre Risikofaktoren mit der ARR in Zusammenhang stehen. Bei diesen

Analysen wurden mögliche Confounder wie z.B. BMI oder Alter als Kovariaten verwendet. Ein p-Wert  $<0,05$  wurde dabei als statistisch signifikant gewertet.

Die Diplomarbeit wurde mit MS Office Word 2010 (2009 Microsoft Corporation, One Microsoft Way, Redmond, Washington 98052-6399 U.S.A.) auf einem Vostro 3750 (Dell GmbH, Frankfurt/Main, Deutschland) erstellt.

### **3.8 Studienrisiken**

Ein gewisses Risiko für die PatientInnen liegt im durchzuführenden SIT, da es durch die Infusionen zu Blutdruckerhöhungen kommen kann.<sup>18</sup> Daher wurde bei jedem Patienten/jeder Patientin während der Infusionen halbstündlich Blutdruck und Puls gemessen und etwaige Erhöhungen des Blutdruckes im Bedarfsfall mit ARR-neutralen Antihypertensiva (Verapamil, Hydralazin, Prazosin, Doxazosin, Terazosin) behandeln zu können.<sup>16,42</sup>

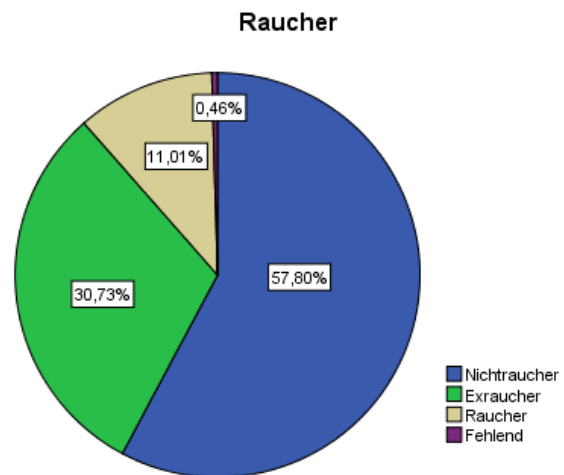
Da im Rahmen der Studie teilweise die antihypertensive Therapie geändert oder pausiert werden musste, wurden die betroffenen PatientInnen angehalten, regelmäßig den Blutdruck zu messen bzw. messen zu lassen, um Folgeschäden eines etwaigen Blutdruckanstiegs mit einer Adaptation der Therapie vorbeugen zu können. Darüber hinaus konnte im Bedarfsfall jeder Patient/jede Patientin seinen/ihren betreuenden Arzt/betreuende Ärztin kontaktieren. PatientInnen, bei denen ambulant Blutdruckwerte von  $P_S >180$  und/oder  $P_D >110$  mmHg gemessen wurden, wurden von der Studie ausgeschlossen.<sup>42</sup>

Die maximale Gesamtblutmenge, die jedem PatientInnen/jeder Patientin im Rahmen der Blutabnahmen der GECOH-Studie abgenommen wurde (Routineblutabnahmen plus studienbezogene Blutabnahmen), betrug 71,5 ml über einen Zeitraum von ca. 2 bis 6 Wochen.<sup>42</sup>

## 4 Ergebnisse - Resultate

### 4.1 Beschreibung des Kollektivs

Von den 218 Probanden waren 88 (40,4%) Männer und 130 (59,6%) Frauen. Das durchschnittliche Alter des Kollektivs war 49,09 (Standardabweichung SD 15,45) Jahre, mit einem Mindestalter von 18 und einem Höchstalter von 79 Jahren. 126 (58,1%) der StudienteilnehmerInnen waren NichtraucherInnen, 67 (30,9%) ehemalige RaucherInnen und 24 (11,1%) NichtraucherInnen. Der Blutdruck betrug durchschnittlich 154,78 mmHg (SD 22,92) systolisch und 94,89 mmHg (SD 12,76) diastolisch. Tab. 6 zeigt die Häufigkeit der Hypertonieklassen innerhalb des Kollektivs, gesamt und nach Geschlechtern getrennt.

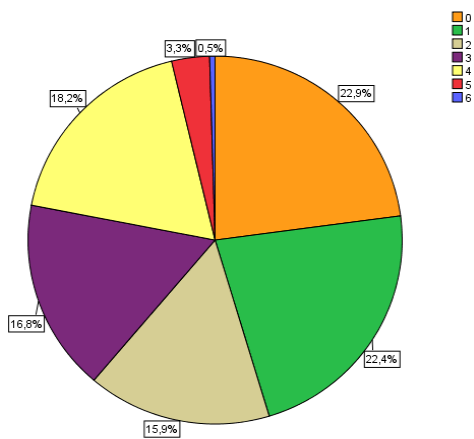


Hypertoniegrad			gesamt
	männlich	weiblich	
normal	4 (4,6%)	8 (6,2%)	12 (5,5%)
hochnormal	11 (12,6%)	10 (7,7%)	21 (9,7%)
Hypertonie Grad I	30 (34,5%)	47 (36,2%)	77 (35,5%)
Hypertonie Grad II	25 (28,7%)	34 (26,2%)	59 (27,2%)
Hypertonie Grad III	17 (19,5%)	31 (23,8%)	48 (22,1%)

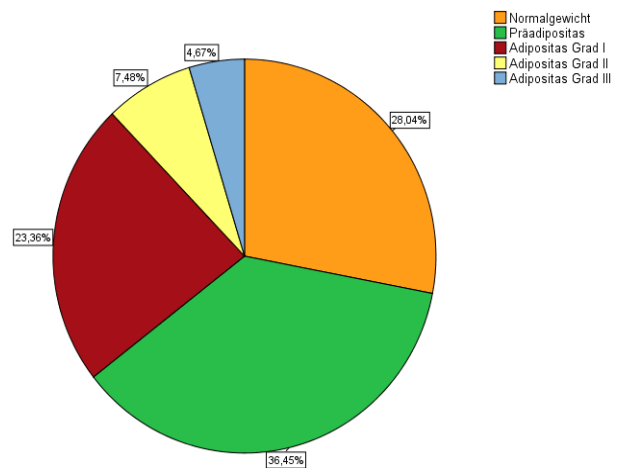
**Tabelle 6 Häufigkeit der Hypertonieklassen innerhalb des Studienkollektivs, gesamt und nach Geschlechtern getrennt**

Bei 21 (9,6%) StudienteilnehmerInnen war ein zum Zeitpunkt der ersten Studienvisite ein DM-2 bekannt, Statine wurden von 28 (12,8%) PatientInnen eingenommen. 60 (28,04%) der PatientInnen waren normalgewichtig, 78 (36,45%) präadipös, in die Klasse Adipositas Grad I fielen 50 (23,36%), in die Klasse Grad II 16 (7,48%) und in die Klasse Adipositas permagna 10 (4,67%) PatientInnen (fehlende Werte: 4). Abbildung 4 zeigt eine graphische Darstellung dieser Verteilung.

Die Anzahl der StudienteilnehmerInnen, die bei Erstkontakt keine Antihypertensiva einnahmen, betrug 49 (22,9%), 48 (22,4%) hatten eine antihypertensive Mono-



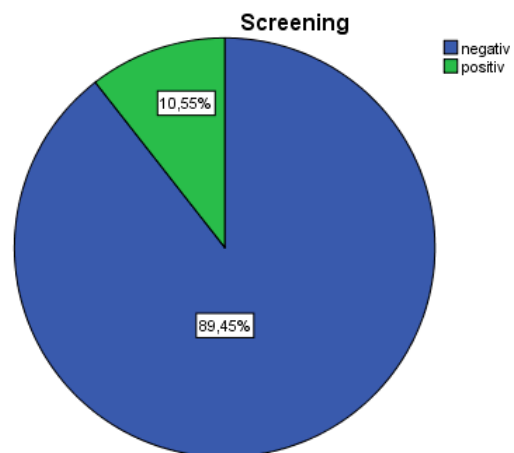
**Abbildung 5 Häufigkeit der Anzahl der antihypertensiven Präparate, die bei Erstkontakt eingenommen werden; Einzelheiten siehe Text**



**Abbildung 6 Verteilung der Gewichtsklassen innerhalb der Studienpopulation; Einzelheiten siehe Text**

therapie, zwei Blutdruckmedikamente wurden von 34 (15,9%) der PatientInnen genommen, und 83 (38,8%) nahmen drei oder mehr Antihypertensiva. Abb. 5 zeigt eine graphische Darstellung dieser Verteilung (fehlende Werte: 4).

Die Screening-Untersuchung mittels Bestimmung der AARR war bei 23 (10,5%) Studienteilnehmern positiv, bei 10 (4,59%) PatientInnen konnte die Diagnose PA bestätigt werden.



**Abbildung 12 Anteil der Patienten mit positivem Screening-Resultat (AARR  $\geq$ 5,7) am Gesamtergebnis**

## 4.2 Ergebnisse

Zum Zeitpunkt der ersten Studienvisite betrug die durchschnittliche ARR des Gesamtkollektivs 3,26 ng/dl/ $\mu$ U/ml (SD 7,47), der durchschnittliche Body Mass Index war 28,72 kg/m<sup>2</sup> (SD 6,29), der Mittelwert des gemessenen Serumkreatinins war 0,96 mg/dl (SD 0,66), und das NT-proBNP betrug durchschnittlich 171 pg/ml (SD 351). Der durchschnittliche Hb<sub>A1c</sub>-Wert bei Erstabnahme war 5,58 % (SD ,71), der Mittelwert des CRP betrug 3,48 mg/l (SD 5,16). Bei den Blutfetten konnte ein durchschnittlicher Gesamtcholesterinwert von 196 mg/dl (SD 36), ein HDL-Cholesterin von 62 mg/dl (SD 18) und ein LDL-Cholesterin von 116,8 mg/dl (SD 28,6) festgestellt werden, der Triglyceridspiegel betrug im Durchschnitt 115,8 mg/dl (SD 62).

Die logarithmisch transformierte ARR (logARR) stand nach Adjustment für Alter und Geschlecht im Gesamtkollektiv in einem statistisch hoch signifikanten Zusammenhang ( $p < 0,01$ ) mit dem P<sub>S</sub>, wobei sich dieser Zusammenhang nach geschlechtergetrennter Darstellung bei den Frauen weniger stark zeigte als bei den Männern ( $p = 0,027$  bzw.  $0,002$ ).

Ähnlich verhielt es sich mit dem Zusammenhang mit dem P<sub>D</sub>, dessen Signifikanz im Gesamtkollektiv sehr hoch war und sich nach geschlechtergetrennter Analyse bei den Männern schwächer darstellte als bei den Frauen ( $p 0,010$  bzw.  $0,002$ ).

Auch das logarithmisch transformierte NT-proBNP zeigte im Gesamtkollektiv einen hochsignifikanten Zusammenhang mit der logARR, der sich in der geschlechtergetrennten Analyse bei Männern und Frauen in etwa gleich stark präsentierte.

Einen signifikanten Einfluss der logARR auf das logarithmisch umgeformte Serumkreatinin konnte in der nichtkorrigierten Analyse festgestellt werden, dieser wurde jedoch nach Adjustment für Alter und Geschlecht nicht mehr gefunden. Grenzwertig signifikant ( $p 0,042$ ) zeigte sich der Zusammenhang zwischen ARR und Serumkreatinin nach Alterskorrektur bei den Frauen.

Wie Tabelle 7 zeigt, konnte eine signifikante Korrelation zwischen ARR und Hb<sub>A1c</sub> in dieser Studie nicht gezeigt werden.

Tabelle 8 zeigt jedoch, dass mit 21,7% der Anteil der Diabetiker in der Gruppe mit erhöhter AARR mehr als doppelt so hoch war wie in jener mit einer AARR im Normbereich.

Modell	Standardisierte Koeffizienten Beta	Sig.
(Konstante)		,000
logARR	-,098	,132
Alter in Jahren	,412	,000
Geschlecht	-,160	,014

**Tabelle 7 Einfluss von ARR, Alter und Geschlecht auf den Hb<sub>A1c</sub> -Wert.**

		kein DM-2	DM-2	gesamt	
Screeningresultat	negativ	Anzahl	179	16	195
		% in Screeningresultat	91,8%	8,2%	100,0%
positiv	Anzahl	18	5	23	
	% in Screeningresultat	78,3%	21,7%	100,0%	
gesamt	Anzahl	197	21	218	
	% in Screeningresultat	90,4%	9,6%	100,0%	

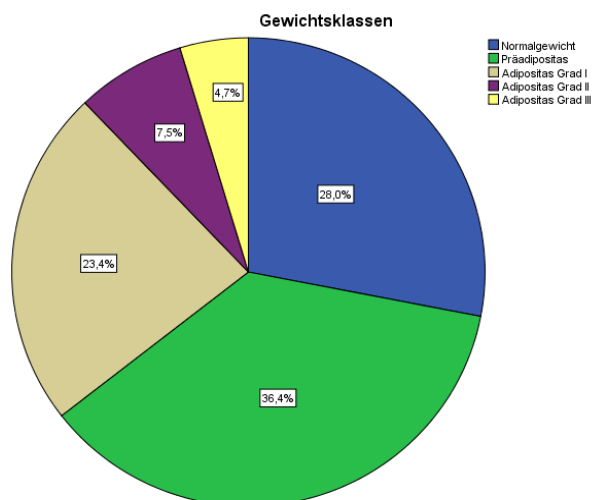
**Tabelle 8 Vergleich der Anteil der Diabetiker an den Studienteilnehmern mit positivem und jenen mit negativem Screeningergebnis.**

Im Gegensatz dazu konnte bei den PatientInnen mit Hyperlipidämie ein derartiger Unterschied nicht festgestellt werden: die logARR korrelierte mit keinem der Blutfettwerte (Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin sowie Triglyceride), und die Anzahl der PatientInnen, die eine cholesterinsenkende Therapie mit Statinen erhielten, war bei PatientInnen mit erhöhter ARR gleich hoch wie bei PatientInnen mit einer ARR im Normbereich.

Screeningresultat		Statineinnahme		bekannte Hyperlipidämie	
		nein	ja	nein	ja
negativ	Anzahl	170	25	109	81
	% in Screeningresultat	87,2%	12,8%	57,4%	42,6%
	% in Statineinnahme	89,5%	89,3%	88,6%	91,0%
positiv	Anzahl	20	3	14	8
	% in Screeningresultat	87,0%	13,0%	63,6%	36,4%
	% in Statineinnahme	10,5%	10,7%	11,4%	9,0%
Total	Anzahl	190	28	123	89
	% in Screeningresultat	87,2%	12,8%	58,0%	42,0%
	% in Statineinnahme	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabelle 9 Vergleich der Statineinnahme zwischen PatientInnen mit erhöhter ARR und PatientInnen, deren ARR im Normbereich liegt.**

Die logARR zeigte keine signifikante Korrelation mit dem BMI, es fiel jedoch auf, dass im Gesamtkollektiv die meisten PatientInnen präadipös waren (78 bzw. 36,4%) und im Vergleich zu den 60 (28,0%) Normalgewichtigen auch ein hoher Anteil an StudienteilnehmerInnen (50 bzw. 23,4%) eine erstgradige Adipositas hatte. Eine Adipositas Grad II hatten 16 (7,3%) PatientInnen, eine Adipositas Grad III 10 (4,7%) (siehe Abbildung 13 und Tabelle 10).



**Abbildung 13 Verteilung der Gewichtsklassen. Dargestellt ist der Anteil der Patienten am Gesamtkollektiv, der in die jeweilige BMI-Klassifikation fällt. Eine Definition der Gewichtsklassen kann u.a. Tab. 12 entnommen werden.**

Auffallend war, dass innerhalb der Gruppe mit positivem Screeningergebnis ein doppelt so hoher Anteil an PatientInnen mit Adipositas Grad III vorkam. Auch hier ist die Gruppe mit erhöhter ARR zu klein, um daraus valide Schlüsse ziehen zu können.

		Gewichtsklassen					Total	
		Normalgewicht	Präadipositas	Adipositas Grad I	Adipositas Grad II	Adipositas Grad III		
Screeningresultat	negativ	Anzahl	53	71	45	15	8	192
		% in Screeningresultat	27,6%	37,0%	23,4%	7,8%	4,2%	100,0%
	positiv	Anzahl	7	7	5	1	2	22
		% in Screeningresultat	31,8%	31,8%	22,7%	4,5%	9,1%	100,0%
Total	Anzahl	60	78	50	16	10	214	
	% in Screeningresultat	28,0%	36,4%	23,4%	7,5%	4,7%	100,0%	

**Tabelle 10** Verteilung der Gewichtsklassen innerhalb der PatientInnen mit positivem und mit negativem Screeningresultat (ARR <5,7 bzw. ≥5,7). Normalgewicht: BMI <25; Präadipositas: BMI 25-29,9; Adipositas Grad I: 30-34,9; Adipositas Grad II: BMI 35-39,9; Adipositas Grad III: BMI ≥40. BMI in kg/m<sup>2</sup>.

Statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) war der Zusammenhang der logARR mit dem Alter in der Gruppe ohne PA, was in der Gruppe mit PA nicht gezeigt werden konnte. Zugleich präsentierte sich dieser Zusammenhang bei den Männern hochsignifikant ( $p < 0,001$ ), während er bei den Frauen statistisch nicht signifikant war.

Der Zusammenhang der ARR mit dem CRP-Wert war statistisch nicht signifikant. Auch mit den Blutfettwerten konnte keine Korrelation festgestellt werden, und der Anteil jener, die ein Statin einnahmen, war bei den PatientInnen mit erhöhter ARR gleich hoch wie bei den PatientInnen, deren ARR im Normbereich lag.

## 5 Diskussion

### 5.1 NT-proBNP

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eine starke Korrelation der ARR mit dem Herzinsuffizienzmarker NT-proBNP. Ein Review aus dem Jahr 2008 <sup>45</sup> unterstreicht die Wichtigkeit der Herzinsuffizienz in unserer Gesellschaft: Sie ist mit einer Prävalenz von 2-3% vertreten, die im Alter von ca. 75 Jahren einen steilen Anstieg auf 10-20% in der Gruppe der 70-80jährigen verzeichnet. Des Weiteren ist in den letzten Jahrzehnten ein Anstieg der Prävalenz in der Gesamtbevölkerung zu beobachten, der auf das höhere Durchschnittsalter der Bevölkerung, die längere Überlebensrate nach koronaren Ereignissen und das Hinauszögern koronarer Ereignisse durch die zunehmende Effektivität der Primär- und Sekundärprävention zurückzuführen ist. Bei 5% der stationären PatientInnen lautet der Einweisungsgrund Herzinsuffizienz, 10% aller stationären PatientInnen weisen eine Herzinsuffizienz auf, und 2% der Gesundheitsbudgets eines Staates werden, in erster Linie wegen der stationären Aufenthalte, für die Herzinsuffizienz aufgewendet. Insgesamt sterben 50% der HerzinsuffizienzpatientInnen innerhalb von 4 Jahren, 40% der wegen Herzinsuffizienz stationär aufgenommenen PatientInnen sind innerhalb von einem Jahr entweder gestorben oder werden erneut aufgenommen. Die Herzinsuffizienz ist also einer Erkrankung mit schlechter Prognose, die außerdem eine enorme volkswirtschaftliche Rolle spielt. Aufgrund der oben genannten Fakten wird dem NT-proBNP als diagnostischem und prognostischem Marker im klinischen Alltag in Zukunft höchstwahrscheinlich eine immer wichtigere Bedeutung zugemessen werden müssen.

Parameter	weiblich	männlich
BNP	< 150 pg/ml	< 100 pg/ml
NT-pro-BNP	unter 50 Jahre : < 155 pg/ml 50-65 Jahre: < 222 pg/ml	unter 50 Jahre: < 84 pg/ml 50-65 Jahre: < 194 pg/ml

**Tabelle 11 Normwerte für die Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP beim Erwachsenen.** <sup>46</sup>

Das BNP bzw. seine stabilere Form NT-proBNP werden bei erhöhter Druckbelastung im Vorhof und im linken Ventrikel sowie bei neurohumoraler Stimulation (Noradrenalin, Angiotensin II) vermehrt ausgeschüttet. Seine Wirkung ist antagonistisch zum RAAS; es fördert durch direkte Hemmung des Na<sup>+</sup>-Transports in proximalem Tubulus und Sammelrohr die Natriurese und erhöht durch Dilatation der afferenten und Konstriktion der efferenten Arteriole im Glomerulus die glomeruläre Filtrationsrate. Die Synthese erfolgt hauptsächlich im linken Ventrikel, NP-Rezeptoren (NPR) befinden sich in Niere, Gefäßsystem, Herz, Lunge, Nebennieren, Gehirn, Fettgewebe, Auge, Gastrointestinaltrakt, Knochen und in der Schwangerschaft in Uterus und Plazenta.<sup>46</sup>

<b>NYHA-Klasse</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>BNP (pg/ml) MW±StdAbw</b>	<b>NT-pro-BNP (pg/ml) MW±StdAbw</b>
<b>I</b>	Herzerkrankung ohne Beschwerden bei normaler körperlicher Belastung	178±347	367±350
<b>II</b>	eingeschränkte Belastbarkeit, Beschwerden bei starker körperlicher Belastung	270±402	1.376±1.590
<b>III</b>	Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung	525±576	5.298±6.374
<b>IV</b>	manifeste Ruheinsuffizienz, Beschwerden in Ruhe	1.134±1.141	8.421±9.231

**Tabelle 12 Referenzwerte des NT-proBNP bei den verschiedenen Stadien der Herzinsuffizienz.**<sup>46</sup>

Das Herz gilt u.a. als Zielorgan des Aldosterons, wo es nachgewiesenermaßen Hypertrophien und Fibrosierungen des Myokards bewirkt.<sup>5</sup> Eine Erhöhung des Herzinsuffizienzmarkers NT-proBNP als Hinweis auf eine kardiale Funktionseinschränkung lässt Rückschlüsse auf das Ausmaß der Myokardschädigung zu (siehe

Tabelle 12 Referenzwerte des NT-proBNP bei den verschiedenen Stadien der Herzinsuffizienz.<sup>46</sup>Die in der vorliegenden Studie gezeigte Korrelation zwischen der Höhe der ARR und der Höhe des NT-proBNP zeigt, dass nicht nur der erhöhte Blutdruck und die Läsionen an den Koronararterien das Herz schädigen, sondern dass das Aldosteron möglicherweise selbst dem Herzmuskel zusätzliche Schäden

zufügt. Das bedeutet, dass durch eine Hemmung des Aldosterons sowohl bei hypertensiven als auch bei HerzinsuffizienzpatientInnen die Fibrosierung und damit ein Fortschreiten der Herzinsuffizienz verlangsamt werden kann, wie auch in der RALES-Studie <sup>47</sup> gezeigt werden konnte. Nachdem dies wiederum die Stauungskomponente reduzieren und damit der Entstehung eines portalen Hypertonus vorbeugen würde, kann möglicherweise z.B. die Entwicklung einer stauungsbedingten Cirrhose cardiaque mit Überwässerung und Verstärkung der systemischen Hypertonie angehalten oder verlangsamt werden. Insofern wäre es durchaus zu überlegen, PatientInnen, bei denen z.B. im Rahmen einer internistischen Gesundenuntersuchung eine asymptomatische Herzinsuffizienz oder eine hypertensive Herzerkrankung diagnostiziert wird, prophylaktisch einen MR-Antagonisten zu verordnen. Dies muss jedoch noch in klinischen Studien weiter untersucht werden.

## **5.2 Serumkreatinin**

Auch mit dem Serumkreatininspiegel gab es Korrelationen, wenngleich diese nicht so stark waren wie mit dem NT-proBNP-Spiegel. Als Marker für die Nierenfunktion lässt Kreatinin Rückschlüsse auf den Zustand der Nierengefäße zu, da diese eine zentrale Rolle in der Ausscheidungsfunktion der Niere spielen.

Abbildung 14 und 15 verdeutlichten die Bedeutung der Kapillaren und deren Gefäßwände in der renalen Filtration.

Bereits 1993 gab es Hinweise auf die Bedeutung des RAAS in der Pathogenese der diabetischen Nephropathie, da durch den Einsatz von RAAS-hemmenden Substanzen zusätzlich zur blutdrucksenkenden Wirkung auch das Voranschreiten einer diabetischen Nephropathie signifikant verlangsamt oder gestoppt werden konnte <sup>50</sup> (siehe Abbildung 16 und 14).

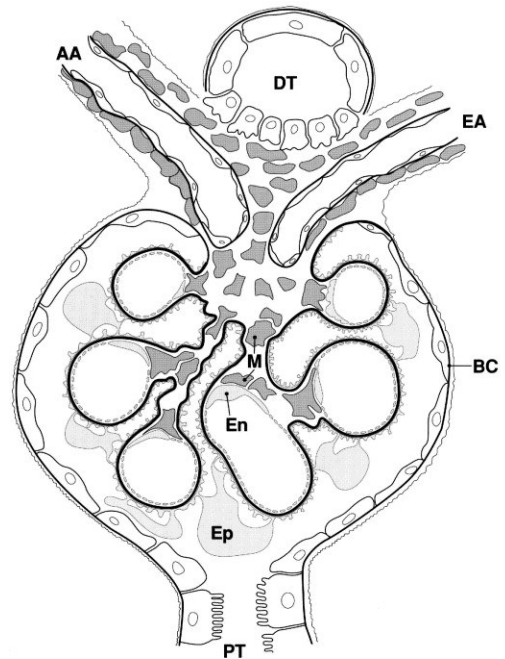
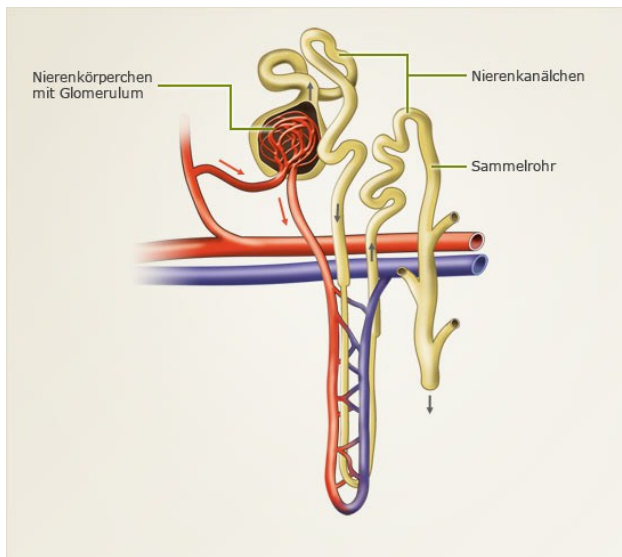


Abbildung 14, 15 Struktur eines normalen Glomerulus. Die enge Kooperation des Tubulussystems mit den peritubulären Kapillaren im Nephron ermöglicht die Regulation der renalen Ausscheidung. Das Blut gelangt durch die afferente Arteriole (AA) über ein Kapillarbündel in die efferente Arteriole (EA). Die Kapillaren sind mit Endothelzellen (En) ausgekleidet, denen viszerale Epithelzellen (Ep) aufliegen. Die glomeruläre Basalmembran (GBM) bildet zusammen mit dem gefensterten Endothel und den durch die Fortsätze der Podozyten gebildeten Filtrationsschlitz eine Barriere für große Moleküle. Das Kapillarbündel wird von einer durch die Mesangiumzellen (M) synthetisierten Matrix gestützt. Die umgebende Bowman-Kapsel sammelt den aus dem Kapillarbündel austretenden Primärharn und leitet ihn weiter in den anschließenden Tubulus proximalis (TP).<sup>48,49</sup>

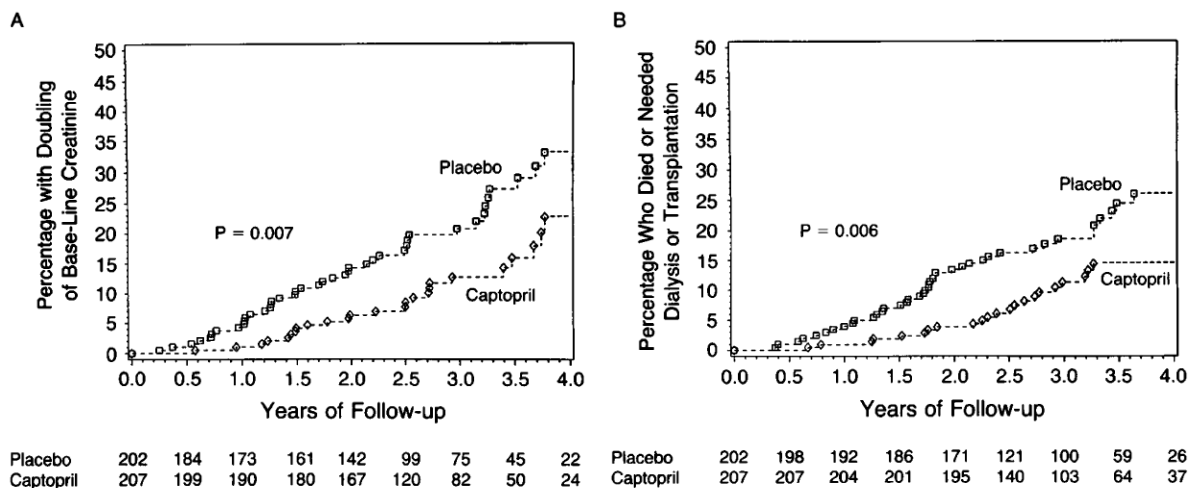


Abbildung 16 Kumulative Inzidenz von Ereignissen bei PatientInnen mit diabetischer Nephropathie in den Captopril- und in den Placebogruppen. Abb. A zeigt den Anteil an PatientInnen mit dem primären Endpunkt einer Verdoppelung des base-line Serumkreatinins auf mindestens 2 mg/dl. In Abb. B ist der Anteil an PatientInnen dargestellt, die entweder gestorben sind oder eine Dialyse bzw. eine Nierentransplantation benötigten. Die Zahlenreihen unterhalb der Abbildungen sind die Anzahl an PatientInnen in der jeweiligen Gruppe bei base-line und nach 6 Monaten.<sup>50</sup>

Betroffen von der diabetischen Nephropathie sind v.a. die Podozyten. Die hochdifferenzierten Zellen gewährleisten die Filterfunktion der Niere und werden in frühen Stadien der Nephropathie als erstes geschädigt. Ihr Verlust ist ein Schlüsselfaktor in der Pathogenese von Glomerulosklerose und Proteinurie.<sup>10</sup> Zum Untergang der Podozyten im Rahmen eines Diabetes mellitus kommt es einerseits durch die ROS-getriggerte Apoptose, andererseits erfolgt bei erhöhten Glukosekonzentrationen eine Up-Regulation von AT1-Rezeptoren, was die Sensibilität für AT II und damit die Gefahr des Zellschadens erhöht.<sup>51</sup> Verstärkt wird dieser Effekt bei gleichzeitig bestehendem Übergewicht durch die Aktivierung des Fettgewebs-RAAS. Adiponektin wirkt protektiv auf Adipozyten, sein Spiegel wird jedoch durch „angry fat“ gesenkt, wodurch dieser Schutz entfällt.<sup>10</sup> Parallel dazu blockieren die in erhöhten Konzentrationen vorhandenen FFA die insulinabhängige Glukoseaufnahme in die Podozyten.<sup>52</sup>

In dieser Arbeit konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe der ARR und dem Serumkreatininspiegel unabhängig von der Diagnose eines PA nicht eindeutig festgestellt werden. Aufgrund der vielfältigen Interaktion zwischen RAAS und sowohl diabetischer als auch hypertensiver Nephropathie wird es künftig notwendig sein, weitere Untersuchungen mit größeren Kollektiven durchzuführen, um die epidemiologische Bedeutung dieser Pathomechanismen eindeutig darlegen zu können.

### **5.3 Hb<sub>A1c</sub>**

Ein groß angelegter Review von klinischen Hypertoniestudien<sup>53</sup> zeigte auf, dass Medikamente, die das RAAS blockieren, eine Entwicklung von Diabetes bei HypertoniepatientInnen verhindern können. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stehen mit diesen Erkenntnissen im Widerspruch; so präsentierte sich die Korrelation der ARR mit dem Hb<sub>A1c</sub> in der vorliegenden Studie nicht signifikant (siehe Tabelle 7). Hierbei ist jedoch zu erwähnen, dass eine etwaige anti-diabetische Therapie nicht in die Auswertung eingeflossen ist, sodass gut eingestellte Diabetestherapien einen evtl. bestehenden Zusammenhang maskiert haben könnten. Wie aus Tabelle 8 ersichtlich ist, war der Anteil an DiabetikerInnen innerhalb der Gruppe mit positivem Screeningresultat im Sinne einer AARR  $\geq 5,7$  mehr als doppelt so hoch wie in der Gruppe der PatientInnen mit einer AARR im

Normalbereich. Mit 23 PatientInnen ist diese Gruppe deutlich zu klein, um eine valide Aussage zu machen; aufgrund der aktuellen Studienlage ist jedoch davon auszugehen, dass dieser Trend sich in einem größeren Kollektiv bestätigen würde.

## 5.4 Alter

Ein starker Einfluss auf die ARR zeigte sich im Gegensatz dazu beim Alter, wie er auch bereits von Yin et al. <sup>54</sup> festgestellt wurde. Sie fanden heraus, dass die logARR bei PatientInnen mit essentieller Hypertonie mit zunehmendem Alter anstieg und in der Gruppe der  $\geq 60$ jährigen seinen Gipfel erreichte. In der Gruppe der normotensiven StudienteilnehmerInnen war die logARR in der Altersgruppe der 40- bis 49jährigen am höchsten und sank mit zunehmendem Alter wieder ein wenig. In der Gruppe der PatientInnen mit PA war die logARR nicht altersabhängig. Die diagnostische Genauigkeit der Grenzwerte für die ARR sahen sie durch das Alter nicht eingeschränkt.

Dieses Ergebnis wirft die Frage auf, ob nicht ein wesentlicher Teil geriatrischer Erkrankungen durch einen Aldosteronüberschuss bzw. durch eine Überaktivität des RAAS getriggert wird. Sollte sich dies bestätigen, könnte mit einer gezielten Therapie nicht nur ein Beitrag u.a. zur Vorbeugung der arteriellen Hypertonie, der kardialen Insuffizienz und dem Diabetes mellitus geleistet, sondern möglicherweise auch eine Verminderung der Krebsrate durch eine Reduktion der ROS-Entstehung bewirkt werden.

## 5.5 BMI

Übergewicht wird weltweit immer mehr zu einem Problem, <sup>39</sup> und so gilt auch in Österreich fast die Hälfte der Bevölkerung (46,1% - 43,3% der Frauen, 57,8% der Männer) als übergewichtig oder fettleibig. <sup>41</sup> Die Gewichtsverteilung im Gesamtkollektiv der vorliegenden Studie entspricht damit in etwa der der österreichischen Bevölkerung.

Trotz eindeutig belegtem Zusammenhang zwischen Übergewicht und einer übermäßigen Aktivierung des RAAS <sup>5,10,17</sup> konnte eine Korrelation der ARR mit dem BMI in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden. Wie Tabelle 10 zeigt, war

jedoch der Anteil an PatientInnen mit morbidem Adipositas (Grad III) in der Gruppe mit einer erhöhten ARR doppelt so hoch wie in der Gruppe, deren ARR im Normbereich lag. Aufgrund des pathogenetischen Zusammenhanges einer übermäßigen RAAS-Aktivierung mit subkutanem Fettgewebe könnte eine Bestätigung dieses Ergebnisses in großen Kollektiven erwartet werden.

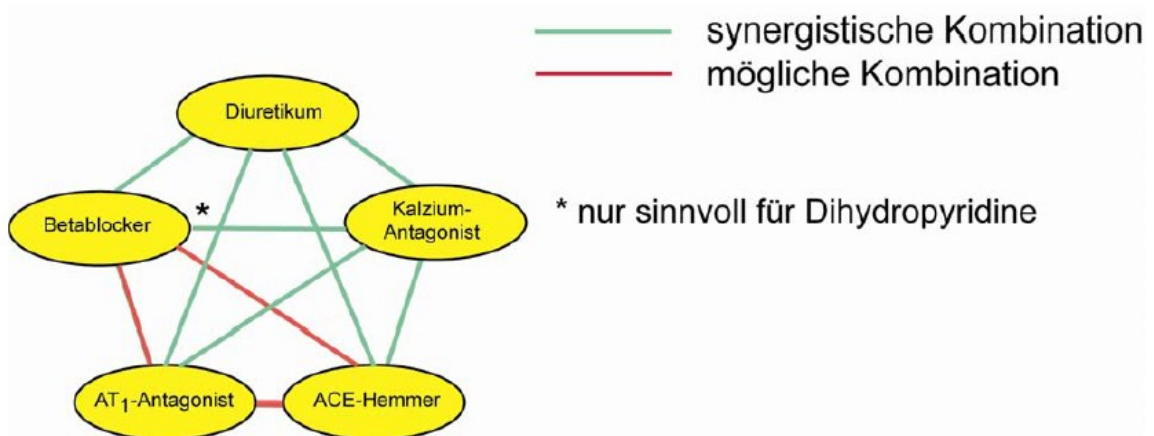
## 5.6 Blutdruck

Der Zusammenhang einer Überaktivität des RAAS mit der arteriellen Hypertonie wurde erstmals von J. W. Conn beschrieben und gilt inzwischen als gesichert.<sup>16,22</sup>

Auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen eindeutige Zusammenhänge zwischen einer vermehrten Aldosteronproduktion i.e. der ARR und einer Erhöhung des systemischen sowohl systolischen als auch diastolischen Blutdrucks.

Eine wesentliche Problematik des PA ist der therapierefraktäre Hypertonus, der auch mit Hilfe von Zweierkombinationen von Antihypertensiva nicht suffizient gesenkt werden kann. Hier kommen Kombinationen von drei oder mehr Antihypertensiva zum Einsatz, unter denen laut Leitlinien<sup>22</sup> ein Diuretikum sein sollte. Abb. 17 zeigt die Kombinationsmöglichkeiten antihypertensiver Präparate in einer Kombinationstherapie.

Ein Nachteil der Gabe von Schleifendiuretika liegt in der Ausschwemmung von  $K^+$ , sodass die Gefahr einer Hypokaliämie besteht.<sup>7</sup> Betrachtet man den starken Zusammenhang der ARR mit dem Blutdruck einerseits und die epidemiologischen Daten des PA innerhalb der PatientInnen mit therapierefraktärer Hypertonie (siehe Tabelle 1) andererseits, wäre es ernsthaft zu überlegen, hier bei Abwesenheit von Kontraindikationen fix einen MR-Antagonisten in das Therapieschema aufzunehmen. Das könnte sich nicht nur positiv auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren auswirken, sondern möglicherweise auch die Anzahl der benötigten Antihypertensiva reduzieren. Auch in Anbetracht der Verschlechterung der PatientInnencompliance mit steigender Anzahl an einzunehmenden Tabletten wäre eine Reduktion der täglichen Tablettenmenge förderlich für den therapeutischen Effekt.<sup>55</sup>



**Abbildung 17** Kombinationen unterschiedlicher Gruppen von Antihypertensiva. Synergistische Kombinationen sind mit Hilfe grüner Linien, mögliche Kombinationen durch rote Linien gekennzeichnet. \* Nur sinnvoll für Dihydropyridin-Calciumantagonisten. <sup>22</sup>

## **6 Ausblick und Reflexion**

### **6.1 Resumée**

Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Aldosteron-Renin-Ratio in einem starken Zusammenhang mit dem systemischen Blutdruck und dem Alter der PatientInnen steht. Außerdem konnte ein starker Zusammenhang mit Markern kardialer Insuffizienz gezeigt werden.

Um eindeutige Aussagen über den Zusammenhang zwischen einer erhöhten Aldosteron-Renin-Ratio und dem Ausmaß einer Nierenschädigung, dem Hb<sub>A1c</sub>-Wert oder dem Körpergewicht machen zu können, wird ein größeres Kollektiv notwendig sein.

### **6.2 Stärken der Studie**

Besonderer Wert wurde auf standardisierte leitliniengerechte Abnahmebedingungen gelegt, was eine gute Vergleichbarkeit der Daten garantiert.

### **6.3 Limitierungen der Studie**

Die Studie wurde an einem hochspezialisierten Zentrum durchgeführt, an das in erster Linie PatientInnen zugewiesen werden, die bereits ein breites Spektrum an Diagnostik und Therapie durchlaufen haben. Durch die daraus entstehende starke Vorselektion der StudienteilnehmerInnen sind die Ergebnisse möglicherweise nicht in vollem Ausmaß auf die Gesamtbevölkerung übertragbar.

Auch die eher geringe Anzahl von 23 PatientInnen mit einer Erhöhung der ARR dürfte die Aussagekraft der Studie einschränken.

## 7 Anhang

### 7.1 Literaturverzeichnis

- 1 Böcker W, Denk H, Heitz PU, Aguzzi A, Böcker-Denk-Heitz, eds. Pathologie. Mit 164 Tabellen. München: Elsevier Urban & Fischer, 2004.
- 2 Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative Review: The Emerging Clinical Implications of the Role of Aldosterone in the Metabolic Syndrome and Resistant Hypertension. *Annals of Internal Medicine* 2009; 150: 776-738.
- 3 Arastéh K. Innere Medizin. 643 Tabellen. Stuttgart: Thieme, 2009.
- 4 Herold G, ed. Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung, 2008.
- 5 Connell JMC, MacKenzie SM, Marie Freel EM, Fraser R, Davies E. A Lifetime of Aldosterone Excess: Long-Term Consequences of Altered Regulation of Aldosterone Production for Cardiovascular Function. *Endocrine Reviews* 2008; 29: 133–54.
- 6 Pilz S, Tomaschitz A, März W. Diagnostic procedures for primary aldosteronism. *Journal of Laboratory Medicine* 2009; 33: 202–09.
- 7 Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, Forth W, Aktories-Förstermann-Hofmann-Starke, eds. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker ; [Online-Zugang + interaktive Extras [www.studentconsult.de](http://www.studentconsult.de)]. München: Elsevier Urban & Fischer, 2008.
- 8 Klinke R, Silbernagl S, Bauer C, eds. Lehrbuch der Physiologie. Stuttgart: Thieme, 2003.
- 9 Horn F. Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium. Stuttgart ;, New York: Thieme, 2003.
- 10 Hsueh WA, Wyne K. Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Diabetes and Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension* 2011; 13: 224–37.
- 11 Linnemann M, Kühl M, eds. Biochemie für Mediziner. Ein Lern- und Arbeitsbuch mit klinischem Bezug. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2005.
- 12 Golenhofen K, ed. Basislehrbuch Physiologie. Lehrbuch, Kompendium, Fragen und Antworten. München: Urban & Fischer, 2004.
- 13 Scheen AJ, Piérard L, Krzesinski JM. L'aliskiren (Rasilez®), inhibiteur direct de la rénine. *Revue Médical de Liège* 2008; 63: 564–69.
- 14 Tirosh A, Rajesh G, Adler GK. Mineralocorticoid Receptor Antagonists and the Metabolic Syndrome. *Current Hypertension Reports* 2010; 12: 252–57.
- 15 Kasper DL, Harrison TR, eds. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division, 2005.

- 16 Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 93: 3266–81. doi:10.1210/jc.2008-0104.
- 17 Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: Role in the Cardiometabolic Syndrome and Resistant Hypertension. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2010; 52: 401–09.
- 18 Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, et al. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *Journal of Hypertension* 2007, Vol 25, No 7. *Journal of Hypertension* 2007; 25: 1433–42.
- 19 Braun J, Dormann AJ. *Klinikleitfaden Innere Medizin*. München: Elsevier Urban & Fischer, 2010.
- 20 Lucarelli G, Arnaldi G, Giacchetti G, Ronconi V, Camilletti A, Mantero F. I027: Saline infusion test in the diagnosis of primary aldosteronism. *American Journal of Hypertension* April 2000; 13.
- 21 Diederich S, Bidlingmaier M, Quinkler M, Reincke M. Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus. *Medizinische Klinik* 2007; 102: 16–21. doi:10.1007/s00063-007-1002-y.
- 22 Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® - Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/dhl/arterielle-hypertonie-lang.pdf>. (accessed Mar 30, 2012).
- 23 Mulatero P, Milan A, Fallo F, et al. Comparison of Confirmatory Tests for the Diagnosis of Primary Aldosteronism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91: 2618–23. doi:10.1210/jc.2006-0078.
- 24 Koh KK, Hana SH, Oha PC, Shina EK, Quon MJ. Combination therapy for treatment or prevention of atherosclerosis: Focus on the lipid-RAAS interaction. *Atherosclerosis* 2010; 209: 307–13.
- 25 Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, Whitworth J, Beilin L, Hansson L, Neal B, Rodgers A, Ni Mhurchu C, Clark T. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. 7th WHO–ISH Meeting on Hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension* 1999 Jul-Aug; 21: 1009–60.
- 26 Mancia G, Backer G de, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).[Miscellaneous Article]. *Journal of Hypertension* June 2007; 25: 1105–87.
- 27 Silbernagl S, Lang F. *Taschenatlas der Pathophysiologie*. Stuttgart, New York: Thieme, 2005.
- 28 Asplund K, Karvanen J, Giampaoli S, et al. Relative Risks for Stroke by Age, Sex, and Population Based on Follow-Up of 18 European Populations in the MORGAM Project. *Stroke* 2009; 40: 2319–26. doi:10.1161/STROKEAHA.109.547869.

- 29 Kerner W, Fuchs C, Redaelli M, Böhm BO, Köbberling J, Scherbaum WA, Tillil H. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Köln: Foglio Medien GmbH 2001. <http://buster.zibmt.uni-ulm.de/ftp/leitlin/DDGDef.pdf> (accessed Mar 30, 2012).
- 30 Pilger E, Schulte K, Diehm C, Gröchenig E. Arterielle Gefäßerkrankungen. Standards in Klinik, Diagnostik und Therapie ; 27 Tabellen. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2002.
- 31 Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis: A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92:1355-1374 1995; 92: 1355–74.
- 32 Urbas E, Klimont J. Rauchgewohnheiten. Ergebnisse des Mikrozensus Dezember 1997 1997.
- 33 Schwarzer R. Psychologie des Gesundheitsverhaltens. Einführung in die Gesundheitspsychologie. Göttingen [u.a.]: Hogrefe, 2004.
- 34 Kool MJF, Hoeks APG, Struijker Boudier HAJ, Reneman RS, van Bortel LMAB. Short- and Long-Term Effects of Smoking on Arterial Wall Properties in Habitual Smokers. *Journal of the American College of Cardiology* 1993; 22: 1881–86.
- 35 Rothenhäusler H, Täschner K. Kompendium praktische Psychiatrie. Wien [u.a.]: Springer, 2007.
- 36 World Health Organisation. Volume 83 - Tobacco Smoke and Involuntary Smoking (accessed Apr 04, 2012).
- 37 Zeegers MPA, Tan FES, Dorant E, van den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk. A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies: 630–39.
- 38 Metz L, Waters DD. Implications of Cigarette Smoking for the Management of Patients with Acute Coronary Syndromes. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2003; 46: 1–9.
- 39 WHO. Obesity and overweight. Fact sheet N°311. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (accessed Apr 05, 2012).
- 40 Branca F, Nikogosian H, Lobstein T, eds. The challenge of obesity in the WHO European region and the strategies for response. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe, 2007.
- 41 Statistik Austria. Verteilung des Body Mass Index (BMI) nach Alter und Geschlecht im Vergleich der Jahre 1999 und 2006/07. Gesundheitsbefragung 2006/07, Mikrozensus-Sonderprogramm "Fragen zur Gesundheit" 1999. [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/bmi\\_body\\_mass\\_index/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/bmi_body_mass_index/index.html) (accessed Apr 16, 2012).
- 42 Pilz S, Tomaschitz A, Stepan V, et al. Graz Endocrine Causes of Hypertension (GECOH) study: a diagnostic accuracy study of aldosterone to active renin ratio in screening for primary aldosteronism. *BMC Endocrine Disorders* 2009: 11.

- 43 Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. The STARD Statement for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy: Explanation and Elaboration. *Annals of Internal Medicine* 2003; 138: W1-W12.
- 44 Mosso L, Carvajal C, González A, et al. Primary Aldosteronism and Hypertensive Disease. *Hypertension* 2003; 42: 161–65. doi:10.1161/01.HYP.0000079505.25750.11.
- 45 Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European Journal of Heart Failure* 2008; 10: 933–89. doi:10.1016/j.ejheart.2008.08.005.
- 46 Dr. med. Olav Hagemann. Laborlexikon: BNP. <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infotrame/b/BNP.htm> (accessed Apr 14, 2012).
- 47 Kulbertus H. [Study of the month. The RALES study (randomized aldactone evaluation study)]. 1999; 54: 770–72.
- 48 Rödel S, Keller M, Spaeth-Dierl M. Aufbau und Funktion der Nieren. <http://www.transplantation-verstehen.de/organe/niere/einleitung/aufbau-und-funktion.html> (accessed Apr 15, 2012).
- 49 Branton MH, Kopp JB. TGF- $\beta$  and fibrosis. *Microbes and Infection* 1999: 1349–1365.
- 50 Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The Effect of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition on Diabetic Nephropathy. *The New England Journal of Medicine* 1993; 329: 1456–62.
- 51 Durvasula RV, Shankland SJ. Activation of local renin angiotensin system in podocytes by glucose. *American Journal of Physiology - Renal Physiology* 2008; 294: F830-F839.
- 52 Lennon R, Pons D, Sabin MA, et al. Saturated fatty acids induce insulin resistance in human podocytes: implications for diabetic nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009; 24: 3288–96.
- 53 Kjeldsen SE, Julius S. Hypertension mega-trials with cardiovascular end points: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *American Heart Journal* 2004; 148: 747–54. doi:10.1016/j.ahj.2004.04.037.
- 54 Yin G, Zhang S, Yan L, Wu M, Xu M, Li F, Cheng H. Effect of age on aldosterone/renin ratio (ARR) and comparison of screening accuracy of ARR plus elevated serum aldosterone concentration for primary aldosteronism screening in different age groups. *Endocrine* 2012 [Epub ahead of print]. doi:10.1007/s12020-012-9609-z.
- 55 Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine* 2004; 146: 722–32.

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1** Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Die Felder mit unterbrochener Umrandung stehen für ein Enzym. .... 2
- Abbildung 2** Na<sup>+</sup>-Resorption und K<sup>+</sup>-Sekretion in den Hauptzellen des spät-distalen Tubulus und Sammelrohrs. Der kanalvermittelte Na<sup>+</sup>-Einstrom durch die luminal Zellmembran wird durch Aldosteron stimuliert und durch die Diuretika Amilorid und Triamteren gehemmt. In diesem Nephronabschnitt ist das Lumen gegenüber dem Interstitium negativ geladen. <sup>7</sup> ..... 4
- Abbildung 3** Der klassische Mechanismus der Aldosteronwirkung an epithelialen Zellen. Der besetzte MR dimerisiert und bindet an das hormon response element (HRE) seiner Zielgene, um die Gentranskription zu regulieren. CHIF - Corticosteroid hormoninduzierter Faktor; GILZ - Glucocorticoidinduzierter Leukin-Zipper. <sup>5</sup> ..... 6
- Abbildung 4** Angriffspunkte von "angry fat": Die Aktivierung des RAAS im Fettgewebe..... 9
- Abbildung 5** Reihenfolge der Blutabnahmen beim Nebennierenvenenkatheter: In allen Proben 1–5 werden Serumcortisol und -aldosteron bestimmt (PRC nicht!). Die V. cava inferior wird am Anfang und am Ende der Katheterisierung untersucht, um einen eventuellen stressbedingten Cortisolanstieg während der Untersuchung zu erkennen. Hierdurch könnte ggf. eine richtige Katheterlage in einer der Nebennieren-(NN-)Venen vorgetäuscht werden. <sup>21</sup> ..... 14
- Abbildung 6** Flow-Chart zur Vorgehensweise bei der Subtypisierung eines PA. <sup>21</sup> ..... 15
- Abbildung 7** ätiologische und pathogenetische Faktoren des Bluthochdrucks <sup>27</sup> 21
- Abbildung 8** Die Pathophysiologie des arteriellen Hypertonus; <sup>27</sup>. Einzelheiten siehe Text..... 21

<b>Abbildung 9</b> Stary-Klassifikation der Atherosklerose <sup>31</sup> .....	28
<b>Abbildung 10</b> Entstehung des metabolischen Syndroms <sup>3</sup> .....	34
Abbildung 11 Ablauf der GECO-H-Studie inkl. Diagnosekriterien für PA und andere Formen der Hypertonie <sup>42</sup> .....	38
<b>Abbildung 12</b> Anteil der Patienten mit positivem Screening-Resultat (AARR $\geq 5,7$ ) am Gesamtergebnis .....	42
<b>Abbildung 13</b> Verteilung der Gewichtsklassen. Dargestellt ist der Anteil der Patienten am Gesamtkollektiv, der in die jeweilige BMI-Klassifikation fällt. Eine Definition der Gewichtsklassen kann u.a. Tab. 12 entnommen werden. ....	45
<b>Abbildung 14, 15</b> Struktur eines normalen Glomerulus. Die enge Kooperation des Tubulussystems mit den peritubulären Kapillaren im Nephron ermöglicht die Regulation der renalen Ausscheidung. Das Blut gelangt durch die afferente Arteriole (AA) über ein Kapillarbündel in die efferente Arteriole (EA). Die Kapillaren sind mit Endothelzellen (En) ausgekleidet, denen viszerale Epithelzellen (Ep) aufliegen. Die glomeruläre Basalmembran (GBM) bildet zusammen mit dem gefensterten Endothel und den durch die Fortsätze der Podozyten gebildeten Filtrationsschlitze eine Barriere für große Moleküle. Das Kapillarbündel wird von einer durch die Mesangiumzellen (M) synthetisierten Matrix gestützt. Die umgebende Bowman-Kapsel sammelt den aus dem Kapillarbündel austretenden Primärharn und leitet ihn weiter in den anschließenden Tubulus proximalis (TP). <sup>48,49</sup> .....	50
<b>Abbildung 16</b> Kumulative Inzidenz von Ereignissen bei PatientInnen mit diabetischer Nephropathie in den Captropil- und in den Placebogruppen. Abb. A zeigt den Anteil an PatientInnen mit dem primären Endpunkt einer Verdoppelung des base-line Serumkreatinins auf mindestens 2 mg/dl. In Abb. B ist der Anteil an PatientInnen dargestellt, die entweder gestorben sind oder eine Dialyse bzw. eine Nierentransplantation benötigten. Die Zahlenreihen unterhalb der Abbildungen sind die Anzahl an PatientInnen in der jeweiligen Gruppe bei base-line und nach 6 Monaten. <sup>50</sup> .....	50

**Abbildung 17** Kombinationen unterschiedlicher Gruppen von Antihypertensiva. Synergistische Kombinationen sind mit Hilfe grüner Linien, mögliche Kombinationen durch rote Linien gekennzeichnet. \* Nur sinnvoll für Dihydropyridin-Calciumantagonisten. <sup>22</sup> ..... 54

### 7.3 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> PatientInnengruppen mit erhöhter Prävalenz eines PA <sup>16</sup> .....	8
<b>Tabelle 2</b> Übersicht über Präparate, die das Ergebnis des PA-Screenings verfälschen können sowie ob und wie lange vor dem Test diese abgesetzt werden müssen. <sup>21</sup> .....	12
<b>Tabelle 3</b> P <sub>S</sub> : systolischer Blutdruck; P <sub>D</sub> : diastolischer Blutdruck; HT: Hypertonie. leicht, moderat, stark und sehr stark erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beziehen sich auf das Vorkommen eines kardiovaskulären Ereignisses in 10 Jahren; OS: subklinische Organschäden; MS: metabolisches Syndrom. <sup>26</sup> .....	18
<b>Tabelle 4</b> Zielwerte für die Therapie von Hyperlipidämien in mg/dl. Risikofaktoren: arterielle Hypertonie, Niktorin, Diabetes mellitus, Adipositas, pAVK oder KHK in der Familienanamnese, männliches Geschlecht, Bewegungsmangel, Stress, Hyperhomozysteinämie, hohes Fibrinogen und Lipoprotein (a). <sup>3</sup> .....	29
<b>Tabelle 5</b> WHO-Einteilung des Übergewichts in Abhängigkeit vom BMI .....	33
<b>Tabelle 6</b> Häufigkeit der Hypertonieklassen innerhalb des Studienkollektivs, gesamt .....	41
<b>Tabelle 7</b> Einfluss von ARR, Alter und Geschlecht auf den Hb <sub>A1c</sub> -Wert.....	44
<b>Tabelle 8</b> Vergleich der Anteil der Diabetiker an den Studienteilnehmern .....	44
<b>Tabelle 9</b> Vergleich der Statineinnahme zwischen PatientInnen mit erhöhter ARR und PatientInnen, deren ARR im Normbereich liegt.....	45
<b>Tabelle 10</b> Verteilung der Gewichtsklassen innerhalb der PatientInnen mit positivem und mit negativem Screeningresultat (ARR <5,7 bzw. ≥5,7). Normalgewicht: BMI <25; Präadipositas: BMI 25-29,9; Adipositas Grad I: 30-34,9; Adipositas Grad II: BMI 35-39,9; Adipositas Grad III: BMI ≥40. BMI in kg/m <sup>2</sup> .....	46

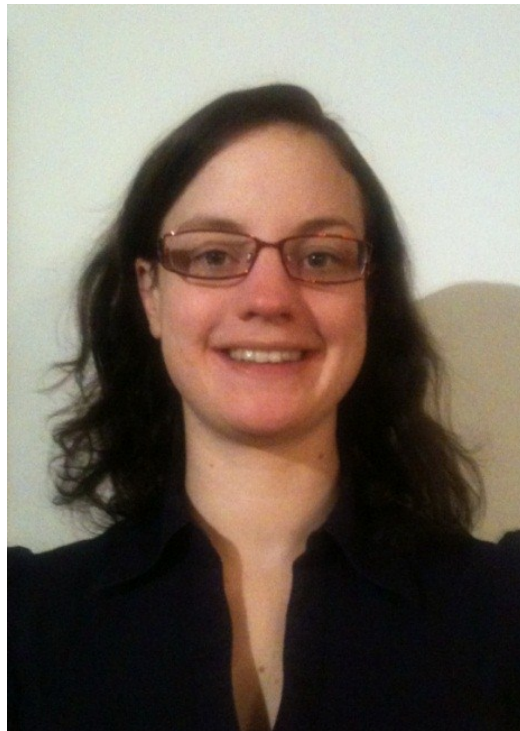
**Tabelle 11** Normwerte für die Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP..... 47

**Tabelle 12** Referenzwerte des NT-proBNP bei den verschiedenen Stadien der Herzinsuffizienz. <sup>46</sup> ..... 48

# CURRICULUM VITAE

## Persönliche Daten

Name: Nicola Gaertner  
Geburtsdatum: 22.03.1985 in München  
Familienstand: in einer Beziehung  
Konfession: evangelisch AB



## Ausbildung

1991-1993 Volksschule Erich Kästner, Höhenkirchen  
1993-1995 Volksschule Liefering I, Salzburg  
1995-2003 Wirtschaftskundliches Bundesrealgymnasium Salzburg  
2003-2012 Medizinische Universität Graz

## Famulaturen

31.07.2006 - 11.08.2006

Rehabilitation und Physikalische Medizin

Saint Alphonsus Regional Medical Center, Boise, Idaho

21.08.2006 - 01.09.2006

Radiologie, Saint Alphonsus Regional Medical Center, Boise, Idaho

13.11.2006 - 08.12.2006

Neurologie, Landesnervenklinik Sigmund Freud, Graz

05.07.2010 - 16.07.2010

Psychiatrie, Universitätsklinikum Graz

19.07.2010 - 30.07.2010

Hämatologie, Universitätsklinikum Graz

02.08.2010 - 27.08.2010

Neurologie, Universitätsklinikum Graz

## Freifächer

Anfälle und Stürze im Alter (Doz. F. Leblhuber)

Alter und Altersdepressionen (Doz. F. Leblhuber)

Endokriner arterieller Hypertonus und kardiovaskuläre Endokrinologie (Dr.S. Pilz)

Kindesmisshandlung: Erkennung und Strategie (Prof. M. Dunitz-Scheer)

Kinderneuropsychiatrie und Kinderpsychotherapie (Prof. M. Dunitz-Scheer)

## Spezielle Studienmodule

Neurophysiologie und Signaltransduktion (Prof. W. Schreibmayer)

Klinisch-topografische Anatomie der Extremitäten (Prof. F. Anderhuber)

Case-based Learning in Klinik und Praxis (Prof. J. Smolle)

Immunologie-Infektion-körper-eigene Abwehr (Prof. G. Tilz)

Von der Theorie zur Praxis: Chirurgische Operationslehre (Prof. F. Iberer)

Grundlagen der Ernährung, oxidativer Stress und Sport (Prof. K. Öttl)

## PJ

04.04.2011 - 20.05.2011

Allgemeinmedizin, Praxis Dr. G. Wohlmuth, Kapfenberg

06.06.2011 - 15.07.2011

Neurologie, Bezirksklinikum Regensburg

18.07.2011 - 26.08.2011

Anästhesie, Universitätsklinikum Regensburg

12.09.2011 - 02.10.2011

Neurologie, Bezirksklinikum Regensburg

## Fremdsprachen

englisch (fließend)

französisch, spanisch (Grundkenntnisse)

## Bisherige Berufliche Tätigkeiten

1999-20003      Kinder- und Jugendbetreuung, evangelische Gemeinde Salzburg West

Sommer 2001      Finances und Human Resources, memIQ, München

2004-2009      Betreuung der Notschlafstelle VinziTel, Graz

## Hobbies

Sport:      Laufen, Radfahren, Bergsteigen, Skifahren

Kultur:      Oper, Theater

Sonstiges:      Kochen, Lesen, Tanzen