

Diplomarbeit

**Aldosteron-zu-Renin-Ratio: Reproduzierbarkeit
und Einfluss von Orthostase, Salzbelastung und
Beta-Blockertherapie**

eingereicht von

Alexander Moosbrugger

Geb.Dat.: 01.02.1983

im Mai 2012

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ. Klinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr.med.univ. Stefan Pilz

Priv.-Doz. Dr.med.univ. 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

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei Priv.-Doz. Dr. Stefan Pilz und Priv.-Doz. Dr. Andreas Tomaschitz für die Bereitstellung des Themas sowie die rasche Abwicklung der formalen Schritte bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Priv.-Doz. Dr. Stefan Pilz, dessen jederzeitige Erreichbarkeit und Fachkompetenz eine große Unterstützung für die Erstellung der Diplomarbeit für mich darstellte. Die vielen von ihm gewonnenen Erkenntnisse haben mir nicht nur die Ausarbeitung erleichtert, sondern stellen sicherlich auch wertvolle Anregungen für mein zukünftiges berufliches Leben dar.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir nicht nur finanzielle sondern auch moralische Unterstützung während meiner gesamten Studienzeit gewährt haben.

Danke.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Bestimmung der Aldosteron-zu-aktivem-Renin-Ratio (AARR) ist der empfohlene Screeningtest für den primären Hyperaldosteronismus (PHA). Es gibt allerdings diverse Einflussfaktoren auf die AARR.

Ziel: Im Rahmen der „Graz Endocrine Causes Of Hypertension“ (GECOH) Studie wurden die Reproduzierbarkeit und der Einfluss von Körperhaltung und Salzbelastung auf die AARR evaluiert.

Studiendesign, Methoden und PatientInnen: Die GECOH Studie ist eine monozentrische Diagnosestudie bei hypertensiven PatientInnen, die an der Medizinischen Universitätsklinik Graz durchgeführt wurde. Die AARR wurde zweimal im Abstand von ca. 4 Wochen unter standardisierten Bedingungen in sitzender Position bestimmt, und je einmal nach einstündigem Liegen und nach einem Kochsalzbelastungstest.

Ergebnisse: Bei neun PatientInnen wurde ein PHA festgestellt und bei 151 PatientInnen eine essentielle Hypertonie. Der Pearson Korrelationskoeffizient zwischen den beiden Messungen der AARR im Sitzen betrug 0,79 ($p < 0,001$). Bei der essentiellen Hypertonie zeigte sich in der liegenden Position ein signifikanter Rückgang von Aldosteron und, in geringerem Ausmaß, auch von Renin. Dadurch verringerte sich die AARR im Vergleich zum Sitzen ($p < 0,001$). Bei PHA hatte das Liegen nur einen geringfügigen Einfluss, allerdings stieg die Rate an falsch-negativen AARR Tests. Der Salzbelastungstest supprimierte die AARR und dessen Komponenten bei essentieller Hypertonie, wobei bei PHA nur das Renin leicht abgesenkt werden konnte.

Fazit: Die AARR hat eine gute intraindividuelle Reproduzierbarkeit und verkleinert sich beim Liegen. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine einzelne Bestimmung der AARR im Sitzen ein zuverlässiges Screeningverfahren für den PHA darstellt.

Abstract

Context: Measurement of the aldosterone to active renin ratio (AARR) is the recommended screening test for primary aldosteronism (PA), but several sampling conditions impact on the AARR.

Objective: The aim was to evaluate the reproducibility and the influence of orthostasis and salt loading on the AARR.

Design, Setting and Patients: The Graz Endocrine Causes Of Hypertension (GECOH) study is a diagnostic accuracy study among hypertensive patients at a tertiary care centre in Graz, Austria. With a median interval of four weeks the AARR was determined under standardized sampling conditions twice in the sitting position, after one hour in the supine position and after a salt infusion test (SIT).

Results: Nine patients with PA and 151 patients with essential hypertension (EH) were identified. The Pearson correlation coefficient between both AARR measurements in the sitting position was 0.79 ($p < 0.001$). In EH, recumbency was associated with a significant decrease of aldosterone and, to a lesser extent, of renin, thus lowering the AARR as compared to the sitting position ($p < 0.001$ for all). In PA, recumbency had only minor effects, but it increased the rate of false negative AARR. SIT suppressed the AARR and its components in EH, whereas in PA only renin was slightly decreased.

Conclusions: AARR has a good intra-individual reproducibility and decreases during recumbency. These results suggest that a single AARR determination in the sitting position is a reliable screening tool for PA.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	III
Zusammenfassung	IV
Abstract	V
Inhaltsverzeichnis	VI
Glossar und Abkürzungen	VIII
1 Einleitung	1
2 Allgemeiner Teil	2
2.1: Arterieller Hypertonus	2
2.1.1: Definition und Klassifikation	2
2.1.2: Epidemiologie	2
2.1.3: Pathophysiologie	3
2.1.4: Ätiologie	4
2.1.4.1: Primäre oder essentielle Hypertonie	4
2.1.4.2: Sekundäre Hypertonie	4
2.1.5: Klinische Manifestation der Hypertonie	5
2.1.6: Folgeerkrankungen bei arterieller Hypertonie	6
2.1.6.1: Herz	6
2.1.6.2: Gehirn	6
2.1.6.3: Niere	7
2.1.6.4: Gefäßsystem/Augenhintergrund	7
2.1.7: Prognose	7
2.1.8: Diagnostik	8
2.1.8.1: Blutdruckmessung	9
2.1.8.1.1: Blutdruckmessmethoden	10
2.1.9: Therapie	11
2.2: RAAS	13
2.2.1: Renin und Angiotensin	14
2.2.2: Aldosteron	15
2.3: Primärer Hyperaldosteronismus	17
2.3.1: Geschichtliches zum Hyperaldosteronismus	17
2.3.2: Epidemiologie	17
2.3.3: Ätiologie	18

2.3.4: Klinik und Symptome.....	18
2.3.5: Vom Screening zur Diagnose: Die Aldosteron-zu-Renin-Ratio	18
2.3.6: Therapie	22
3 Material und Methodik	24
3.1: Studienhintergrund	24
3.2: Studienziel	25
3.3: Studienablauf.....	25
3.4: StudienteilnehmerInnen	26
3.4.1: Einschlusskriterien	27
3.4.2: Ausschlusskriterien	27
3.5: Untersuchungsmethoden.....	28
3.5.1: Laboruntersuchungen und Labormethoden	28
3.5.2: Kochsalzbelastungstest.....	28
3.6: Studienrisiken	29
3.7: Statistische Analysen.....	29
4 Ergebnisse	31
5 Diskussion	36
5.1: Beeinflussung durch Orthostase und Kochsalzzufuhr.....	36
5.2: Resümee	37
6 Anhang.....	38
6.1: Tabellenverzeichnis	38
6.2: Abbildungsverzeichnis	38
6.3: Literaturverzeichnis.....	39

Glossar und Abkürzungen

AARR	Aldosteron-zu-aktivem-Renin-Ratio
ARR	Aldosteron-zu-Reninaktivität-Ratio
PHA	primärer Hyperaldosteronismus
GECOH	Graz Endocrine Causes Of Hypertension
EH	essentielle Hypertonie
PA	primary aldosteronism
SIT	salt infusion test
KSBT	Kochsalzbelastungstest
z.B.	zum Beispiel
NaCl	Natriumchlorid
Tab	Tabelle
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule
HZV	Herzeitvolumen
TPR	totaler peripherer Widerstand
P _S	systolischer Blutdruck
P _D	diastolischer Blutdruck
ca.	circa
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
g	Gramm
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
a	Jahr(e)
m	männlich
w	weiblich
CRP	c-reaktives-Protein
mg	Milligramm
h	Stunde
art.	arteriell
TIA	transitorische ischämische Attacke
PTCA	perkutane transluminale coronare Angioplastie
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
EKG	Elektrokardiogramm

oGTT	oraler Glukosetoleranztest
CT	Computertomographie
MR	Magnetresonanztomographie
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
BMI	Body-Mass-Index
d	Tag
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
APA	aldosteronproduzierendes Adenom
NNR	Nebennierenrinde
DRC	direkte Reninkonzentration (direct renin concentration)
PRC	Plasmareninkonzentration (plasma renin concentration)
PAC	Plasmaaldosteronkonzentration (plasma aldosterone concentration)
PRA	Plasmareninaktivität (plasma renin activity)
ng	Nanogramm
dl	Deziliter
AT ₁	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
Abb	Abbildung
ADH	Antidiuretisches Hormon
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
hGH	Somatotropin
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
ANP	atriales natriuretisches Peptid
VSMC	vaskular smooth muscle cell
ROS	reactive oxygen species
PGE	Prostaglandin E
TNF α	Tumornekrosefaktor α
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
MDRD	Modifikation of Diet in Renal Disease
NYHA	New York Heart Association
RIA	Radioimmunoassay

1 Einleitung

Die Bestimmung der Aldosteron-zu-Renin-Ratio im Blut ist der empfohlene Screeningtest zur Abklärung eines primären Hyperaldosteronismus. Um die Validität dieses Tests besser beurteilen zu können ist es wichtig zu evaluieren, wie gut er reproduzierbar ist bzw. wie die Testergebnisse von orthostatischen Einflüssen, Salzbelastung und medikamentöser Therapie (Beta-Blocker-Therapie) beeinflusst werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind von großer Bedeutung für die Beurteilung der Validität bzw. Vergleichbarkeit von Werten der Aldosteron-zu-Renin-Ratio unter verschiedenen Blutabnahmebedingungen.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wird bei PatientInnen der Graz Endocrine Causes Of Hypertension (GECOH) Studie das Aldosteron und das Renin gemessen. Den StudienprobandInnen wird zu zwei verschiedenen Zeitpunkten Blut abgenommen, wobei zwischen der ersten und der zweiten Visite eine Beta-Blocker-Therapie teilweise pausiert werden sollte. Weiters wird bei den ProbandInnen bei der zweiten Visite nach einer Stunde Liegen und nach Infusion von zwei Liter Kochsalzlösung nochmals die Aldosteron-zu-Renin-Ratio bestimmt. Mittels Korrelationsanalysen bzw. gepaarter T-Tests wird evaluiert, ob es bei wiederholten Messungen der Aldosteron-zu-Renin-Ratio bei gleichen Bedingungen bzw. beim Wechsel von der Sitz- zur Liegeposition sowie vor und nach Kochsalzbelastung und nach Absetzen einer Beta-Blockertherapie zu signifikanten Veränderungen der Aldosteron-zu-Renin-Ratio kommt bzw. wie gut diese Werte miteinander korrelieren.

Die Forschungsfragen sind für Männer und Frauen von gleicher Bedeutung wobei geschlechtsspezifische Auswertungen durchgeführt werden, da vor allem die weiblichen Geschlechtshormone einen Einfluss auf die Aldosteron-zu-Renin-Ratio haben dürften.

Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit sind von großer Bedeutung für die Beurteilung der Validität bzw. Vergleichbarkeit von Werten der Aldosteron-zu-Renin-Ratio unter verschiedenen Blutabnahmebedingungen. Damit können die Werte der Aldosteron-zu-Renin-Ratio im klinischen Kontext besser eingestuft bzw. auch die Anwendbarkeit der Aldosteron-zu-Renin-Ratio in der klinischen Routine besser beurteilt werden.

2 Allgemeiner Teil

2.1: Arterieller Hypertonus

2.1.1: Definition und Klassifikation

Die arterielle Hypertonie wird definiert als erhöhter arterieller Blutdruck im Körperkreislauf. Mit der Höhe des arteriellen Blutdrucks steigt auch das kardiovaskuläre Risiko kontinuierlich an. Die unten genannten Schwellenwerte sind jedoch nicht als starre Werte sondern immer im Kontext des kardiovaskulären Gesamtrisikos zu sehen. Leicht erhöhte Werte bei PatientInnen mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko sind weniger intensiv oder sogar manchmal gar nicht zu therapieren wohingegen hochnormale Werte bei PatientInnen mit weiteren Risikofaktoren wie z.B. Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, vermehrte NaCl-Zufuhr, Nikotinabusus, Stress oder fortgeschrittenem Alter eine klare Therapieindikation darstellen. (1)

Kategorie	Systolisch	Diastolisch
Optimal	< 120	<80
Normal	120-129	80-84
Hoch-Normal	130-139	85-89
Hypertonie Grad 1	140-159	90-99
Hypertonie Grad 2	160-179	100-109
Hypertonie Grad 3	≥180	>110
Isolierte syst. Hypertonie	≥140	<90

Tab.1: Definition und Klassifikation der Blutdruckwerte (Werte in mmHg) (2)

2.1.2: Epidemiologie

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie liegt in den westlichen Industrienationen bei ca. 25%, die Häufigkeit nimmt in Abhängigkeit von Gewicht, Geschlecht und

sozioökonomischem Status zu. In einer 2004 veröffentlichten Studie betrug die Prävalenz für Österreich 29%.

International kam es in den letzten Jahrzehnten zu einem Rückgang der Prävalenz vor allem der höhergradigen Hypertonie und zu einem deutlichen Anstieg der medikamentösen antihypertensiven Therapie. (1) (2) (3)

2.1.3: Pathophysiologie

Der Blutdruck ist das Produkt aus Herzzeitvolumen (HZV) und totalem peripherem Widerstand (TPR). Eine Hypertonie entsteht demzufolge durch Erhöhung von HZV oder TPR oder beiden Faktoren.

Wenn das HZV erhöht ist, spricht man vom hyperdynamischen oder Volumen-Hochdruck (bei dem der systolische Blutdruck (P_S) meist wesentlich stärker erhöht ist als der diastolische Blutdruck (P_D)), im zweiten Fall, wenn der TPR erhöht ist, vom Widerstandshochdruck. Beim Widerstandshochdruck sind P_S und P_D entweder gleich stark erhöht oder P_D stärker als P_S . P_D ist stärker erhöht als P_S , wenn der erhöhte TPR dem Auswurf des Schlagvolumens des Herzens entgegenwirkt.

Der Volumenhypertonus ist Folge eines vermehrten Herzzeit- und/oder Blutvolumens mit meist nur geringgradig erhöhten Blutdruckwerten. Diese HZV-Vergrößerung beruht entweder auf einer gesteigerten Herzfrequenz oder einem erhöhten Extrazellulärvolumen, das zu einem vermehrten venösen Rückstrom und somit zu einem gesteigerten Schlagvolumen führt. Ebenso kann diese Erhöhung zentralnervös durch erhöhte Sympatikusaktivität bedingt sein.

Beim Widerstandshochdruck ist die periphere Vasokonstriktion Ursache eines meist stark erhöhten systolischen und diastolischen Drucks ($P_D > 95\text{mmHg}$). Zur Vasokonstriktion führen vor allem eine gesteigerte Sympatikusaktivität, ein vermehrtes Ansprechen auf Katecholamine oder einer erhöhten Angiotensin-II-Konzentration im Plasma. Auch kann ein hyperdynamischer Hypertonus in einen Widerstandshypertonus übergehen, wenn sich durch autoregulatorische Prozesse Organe (z.B. Niere, Magen-Darm-Trakt) vor hohem (Volumen-) Blutdruck durch Vasokonstriktion zu schützen versuchen. Die Hypertrophie der vasokonstriktorischen

Muskulatur und ein struktureller Gefäßschäden (auf Grund des erhöhten TPR) führen dann zu einer Fixierung des Hypertonus. (4) (5)

2.1.4: Ätiologie

Die Ursachen des arteriellen Hypertonus sind nur zum Teil bekannt, bei der überwiegenden Mehrheit der PatientInnen mit erhöhtem Blutdruck ist die Ursache nicht genau bekannt bzw. multifaktorielle und dementsprechend nicht einer bestimmten Ursache zuzuordnen. Man unterscheidet somit zwei Arten der Hypertonie:

2.1.4.1: Primäre oder essentielle Hypertonie

Diese Hypertonieform zeichnet sich dadurch aus, dass keine sekundären Ursachen gefunden werden, somit stellt diese Form eine Ausschlussdiagnose dar. Kausal wird eine Kombination aus genetischen Faktoren und Umweltfaktoren diskutiert. Man nimmt an, dass vor allem Ernährungsfaktoren (Übergewicht, Insulinresistenz, vermehrte Kochsalzzufuhr) sowie Stress, Rauchen, Immobilität, zunehmendes Alter und erniedrigte Kalium- und Kalziumaufnahme begünstigende Faktoren sind. Ca. 90% aller HypertoniepatientInnen sind von dieser Form des Bluthochdrucks betroffen. (1) (5) (6)

2.1.4.2: Sekundäre Hypertonie

Unter sekundärer Hypertonie werden alle Hypertonieformen mit bekannter Ursache subsummiert. Diese Hypertonieform betrifft nur ca. 5-10% aller HypertoniepatientInnen. (1) (5) (7)

- Renale Hypertonie:
 - Nierenparenchymerkrankungen wie Glomerulonephritiden oder Pyelonephritiden
 - Nierenarterienerkrankungen wie Nierenarterienstenose oder Atherosklerose
- Endokrine Hypertonie:
 - Primärer Hyperaldosteronismus – Conn Syndrom
 - Phäochromozytom (Adrenalin und Noradrenalin)
 - Hyperkortisolismus - Cushing Syndrom
 - Hyperthyreose
 - Adrenogenitales Syndrom
- Kardiovaskuläre Hypertonie:
 - Aortenisthmusstenose
- Neurogene Hypertonie:
 - Durch traumatische oder entzündliche Veränderungen im Bereich der Barorezeptoren im Karotissinus oder durch Schädigung zentraler Vasomotorenzentren kommt es zum Entzügelungshochdruck.
- Medikamentöse Hypertonie:
 - Ausgelöst durch Ovaluationshemmer, Kortikosteroide, Erythropoetin, NSAR, Cyclosporin, Lakritze, Kokain, Amphetamin
- Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie – Gestationshypertonie
- Hypertonie bei Schlaf-Apnoe-Syndrom
- Monogenetische Hypertonieformen
 - Liddle Syndrom, Syndrom des apparenten Mineralkortikoidexzess, Glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus, Gordon-Syndrom

2.1.5: Klinische Manifestation der Hypertonie

Die Hypertonie wird als "silent killer" bezeichnet, da sie eine chronische Krankheit mit einer langen asymptomatischen Phase ist, die unentdeckt und unbehandelt, langsam Herz, Gehirn und Niere schädigt und somit einer der wichtigsten kardiovaskulären

Risikofaktoren v.a. auch für den Schlaganfall ist. Typisch bei arterieller Hypertonie ist der frühmorgentlich auftretende Kopfschmerz im Bereich des Hinterkopfes, sowie bei nächtlicher Hypertonie Schlafstörungen. Des Weiteren treten Schwindel, Ohrensausen, Nervosität, Präkordialschmerz, Herzklopfen, vasomotorische Labilität, Nasenbluten sowie eine Belastungsdyspnoe auf. (1) (8)

2.1.6: Folgeerkrankungen bei arterieller Hypertonie

Die Hypertonie führt zu schwerwiegenden Schäden des kardiovaskulären Systems und verschiedenen anderen Organen. Wenn der Hypertonus nicht behandelt wird, sterben 50% der PatientInnen an den Folgen der koronaren Herzkrankheit, 30% an zerebrovaskulären Komplikationen und 20% an einer Niereninsuffizienz. (5)

2.1.6.1: Herz

Bei den kardialen Schäden steht die adaptive konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels aufgrund der Druckbelastung im großen Kreislauf im Vordergrund. Anfänglich noch kompensiert, kommt es durch die Hypertrophie ab ca. 500g Herzgewicht zur koronaren Durchblutungsstörung mit vor allem subendothelialer Myokardschädigung sowie zur Linksherzdilatation und somit zur Linksherzinsuffizienz. (5)

2.1.6.2: Gehirn

Die arterielle Hypertonie stellt den bedeutendsten Risikofaktor für zerebrovaskuläre Erkrankungen dar. Bei zerebralen Ischämien, Embolien und hypertensiven Massenblutungen beträgt die Prävalenz des arteriellen Hypertonus bis zu 90%. Diese Akutereignisse stellen bei ca. 15% der an Hypertonie leidenden PatientInnen die Todesursache dar. Ein weiteres, allerdings selteneres Krankheitsbild stellt die akute Hochdruckenzephalopathie dar. (1) (5) (6)

2.1.6.3: Niere

Die häufigsten Gefäßveränderungen der Niere bei Hypertonie sind arteriosklerotische Läsionen der afferenten und efferenten Arteriolen und der glomerulären Kapillarschlingen, die zu einer verminderten glomerulären Filtrationsrate und Tubulusschädigungen führen. Proteinurie und Mikrohämaturie können aufgrund der glomerulären Schädigung auftreten. Ungefähr 10% der hypertensionsbedingten Todesfälle sind auf die Niereninsuffizienz zurückzuführen. (9)

Über den Mechanismus einer verminderten Nierendurchblutung mit Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) kann jede (sowohl primäre als auch sekundäre) Hypertonie zur renalen Fixierung des Hochdrucks führen. So kann beispielsweise auch nach Beseitigung einer Nierenarterienstenose der Blutdruck erhöht bleiben. (1)

2.1.6.4: Gefäßsystem/Augenhintergrund

Die Mehrzahl aller Hypertoniker entwickelt frühzeitig eine Arteriosklerose. Vor allem am Augenhintergrund (Fundus hypertonicus) sind diese Veränderungen gut einsehbar, was auch zur Verlaufskontrolle genutzt werden kann. Die sichtbaren Veränderungen sind Blutungen, Exsudate und ein Papillenödem. (9)

2.1.7: Prognose

Hoher Blutdruck ist meist nicht akut gefährlich, sondern führt in Abhängigkeit von Risikofaktoren sowie vorbestehenden kardiovaskulären Pathologien und Erkrankungen zu mittelfristigen Risiken, die je nach Ausgangssituation unterschiedlich sind. Weiters ist anzumerken, dass der Blutdruck nur eine Komponente des kardiovaskulären Risikos darstellt und somit jede/r Patient/in individuell hinsichtlich ihrer/seiner Risikofaktoren betrachtet werden sollte. (6) (8)

Zur Berechnung des individuellen kardiovaskulären Risikos sind verschiedene Prognosescores (z.B. PROCAM risk score) entwickelt worden, durch die man z.B.

das jeweilige Risiko berechnen kann, innerhalb der nächsten 10 Jahre ein kardiovaskuläres Ereignis wie beispielsweise einen Herzinfarkt zu erleiden. (10)

Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen	Endorganschaden	Diabetes mellitus	Klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • Art. Hypertonie • Lebensalter: Männer > 55a Frauen > 65a • Rauchen • Dyslipidämie: Gesamtcholesterin ↑ LDL-Cholesterin ↑ HDL-Cholesterin ↓ • Familienanamnese für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen im Alter von <55a (m) <65a (w) • Bauchfettleibigkeit (Bauchumfang m ≥ 102cm, w ≥ 88cm) • CRP ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • Linksventrikuläre Hypertrophie (EKG/Echo) • Sonographische Karotisveränderungen (Carotis-ITM ≥ 0,9mm oder atheroskler. Plaques) • Serum-Kreatinin ↑ • Mikroalbuminurie (30-300mg/24h) 	Eigenständiger Risikofaktor	<ul style="list-style-type: none"> • Zerebrovaskuläre Erkrankungen: - Ischämischer Schlaganfall - Zerebrale Blutung - TIA • Herzerkrankungen - Myokardinfarkt - Angina pectoris - koronarer Bypass, PTCA - Herzinsuffizienz • Nierenerkrankungen: - Diabetische Nephropathie - chron. Niereninsuffizienz - Proteinurie (>300mg/24h) • PAVK • Fortgeschrittene Retinopathie: - Hämorrhagie oder Exsudate, Papillenödem

Tab.2: Faktoren, die das kardiovaskuläre Risiko und die Prognose bestimmen (1)

2.1.8: Diagnostik

Die erstmalige Diagnose einer arteriellen Hypertonie sollte Anlass für eine möglichst genaue Anamnese sowie für eine das gesamte kardiovaskuläre Risikoprofil der PatientInnen erfassende klinische Untersuchung sein. (9)

Ziel der diagnostischen Abklärung ist die Erfassung von:

- Schweregrad der Hypertonie

- Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Hypertonie
- Weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren
- Klinischen Organschäden
- Begleit- und Folgeerkrankungen (1)

Neben einer genauen Anamnese, insbesondere auch einer Familienanamnese, ist die nicht-invasive Blutdruckmessung das wichtigste diagnostische Mittel, um eine arterielle Hypertonie zu erfassen bzw. zu klassifizieren (siehe Kap. 2.1.8.1).

Zusätzlich muss eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden.

Weiterführende Untersuchungen besonders zur Detektion von sekundären Hypertonieformen sowie zur Verlaufskontrolle sind:

- Labor: Nüchtern glukose, Cholesterin (LDL und HDL), Triglyzeride, Kalium, Harnsäure, Kreatinin (geschätzte Clearance), Hämoglobin und Hämatokrit, sowie eine Urinanalyse (Mikroalbuminurie)
- EKG
- Echokardiographie
- Karotissonographie
- oGTT
- Funduskopie
- 24h Blutdruckmessung
- Bestimmung von Renin, Aldosteron, Kortikosteroiden, Harn- und Plasmakatecholaminen
- Sonographie/CT/MR/DSA
- Genanalyse (11)

2.1.8.1: Blutdruckmessung

Der Blutdruck ist kein starrer Wert, sondern unterliegt großen Schwankungen innerhalb eines Tages, zwischen einzelnen Tagen, Monaten und Jahreszeiten. Daher basiert die Diagnose Hypertonie auf wiederholten Blutdruckmessungen über einen längeren Zeitraum hinweg. Wenn der Blutdruck nur leicht erhöht ist, dann können die Messungen auch über einen Zeitraum von mehreren Monaten verteilt

sein. Bei deutlich erhöhten Werten oder bereits manifesten Organschädigungen aufgrund eines arteriellen Hypertonus sollten die Messungen in kürzeren Intervallen stattfinden. Nach den aktuellen EHC-Guidelines sollte die Diagnose Hypertonie erst nach mindestens zweimaligem Messen an zwei bis drei unterschiedlichen Zeitpunkten gestellt werden. (11)

2.1.8.1.1: Blutdruckmessmethoden

Mit der im klinischen Alltag üblichen indirekten Methode nach Riva-Rocci wird der Blutdruck in der Arteria brachialis (selten Arteria femoralis) gemessen. Dabei wird eine Manschette um den Oberarm geschlungen und aufgeblasen, bis der Manschettendruck über dem zu erwartenden systolischen Blutdruck liegt. Dann wird der Druck langsam wieder abgelassen und mittels Stethoskop können die Korotkoff-Geräusche gehört werden, die im Druckbereich zwischen dem systolischen und diastolischen Blutdruck auftreten. Während dem Messen sollten die PatientInnen liegen, damit der Messort (Oberarm) auf Herzhöhe liegt. (12)

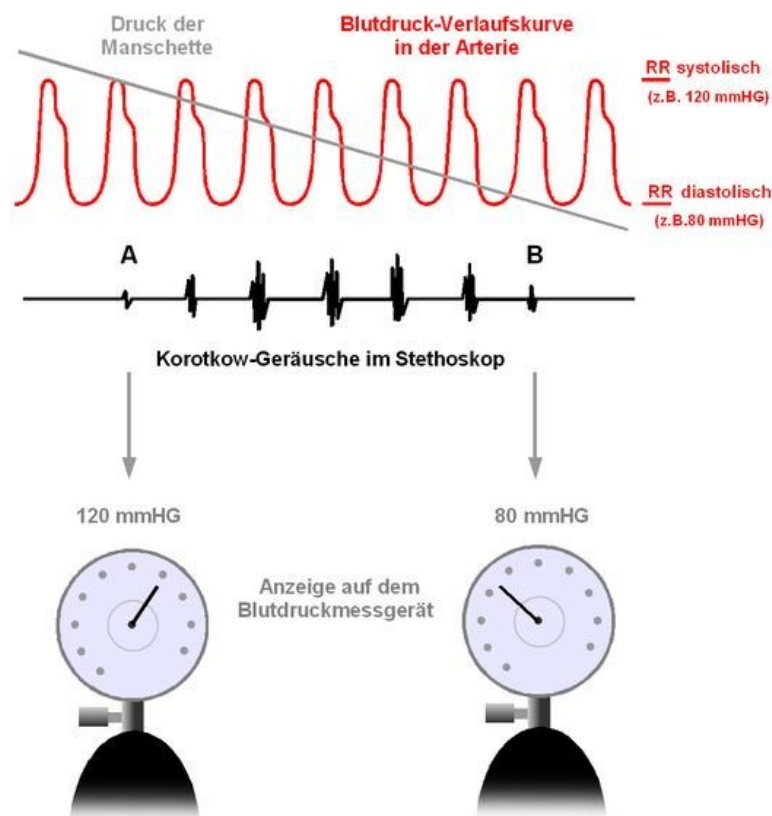


Abb. 1: Prinzip der auskultatorischen Blutdruckmessung anhand der Korotkow-Geräusche

Neben der indirekten Methode gibt es die präzisere, direkte Methode, bei der eine Kanüle in eine Arterie eingestochen und mit einem Druckmessgerät verbunden wird. Dabei wird der Druck kontinuierlich gemessen. Diese Methode ist aber besonderen Situationen, wie z.B. intensivmedizinischen oder Notfallsituationen, vorbehalten. (12)

Bei der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung wird eine automatische Messung ca. alle 30 Minuten vorgenommen. In gewohnter Umgebung durchgeführt, können damit auffällige oder stark variable Ergebnisse der Messung in der Arztpraxis (Weißkittel-Hypertonie) besser beurteilt werden. Auch bei sehr variablen Werten bei der Selbstmessung mit automatischen Geräten zuhause, bei vermutetem Nichtansprechen auf die antihypertensive Therapie oder bei Verdacht auf hypotensive Episoden kommt die 24-Stunden-Messung zum Einsatz. (11)

	Systolisch	Diastolisch
Praxismessung	140	90
24h Messung	125-130	80
Selbstmessung	130-135	85
Tag	130-135	85
Nacht	120	70

Tab. 3: Blutdruckgrenzwerte (in mmHg) für die Diagnose Hypertonie bei verschiedenen Messmethoden (11)

2.1.9: Therapie

Neben der antihypertensiven Pharmakotherapie steht die Lebensstilmodifikation im Vordergrund. Die Veränderung des Lebensstils hat im Hinblick auf die arterielle Hypertonie sowohl präventive als auch therapeutische Bedeutung. Im Vordergrund stehen hier die Reduktion des Körpergewichts (gemeint ist die Reduktion des Gesamtkörperfetts) auf einen BMI von unter 25 kg/m² und die diätetische Kochsalzzufuhr auf unter 5-6g/d. Des Weiteren werden eine Umstellung der Essgewohnheiten hin zu mehr Obst und Gemüse sowie weniger tierische Fette, Nikotinkarenz und körperliche Aktivität (besonders Ausdauertraining) empfohlen.

Bei sekundären Hypertonieformen sollte selbstverständlich die Therapie der Grunderkrankung an erster Stelle stehen. (1) (9) (11)

2.2: RAAS

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist das zentrale Regulativ des arteriellen Blutdrucks. (13)

Die Funktion und Wirkungsweise wird nun im Detail erläutert.

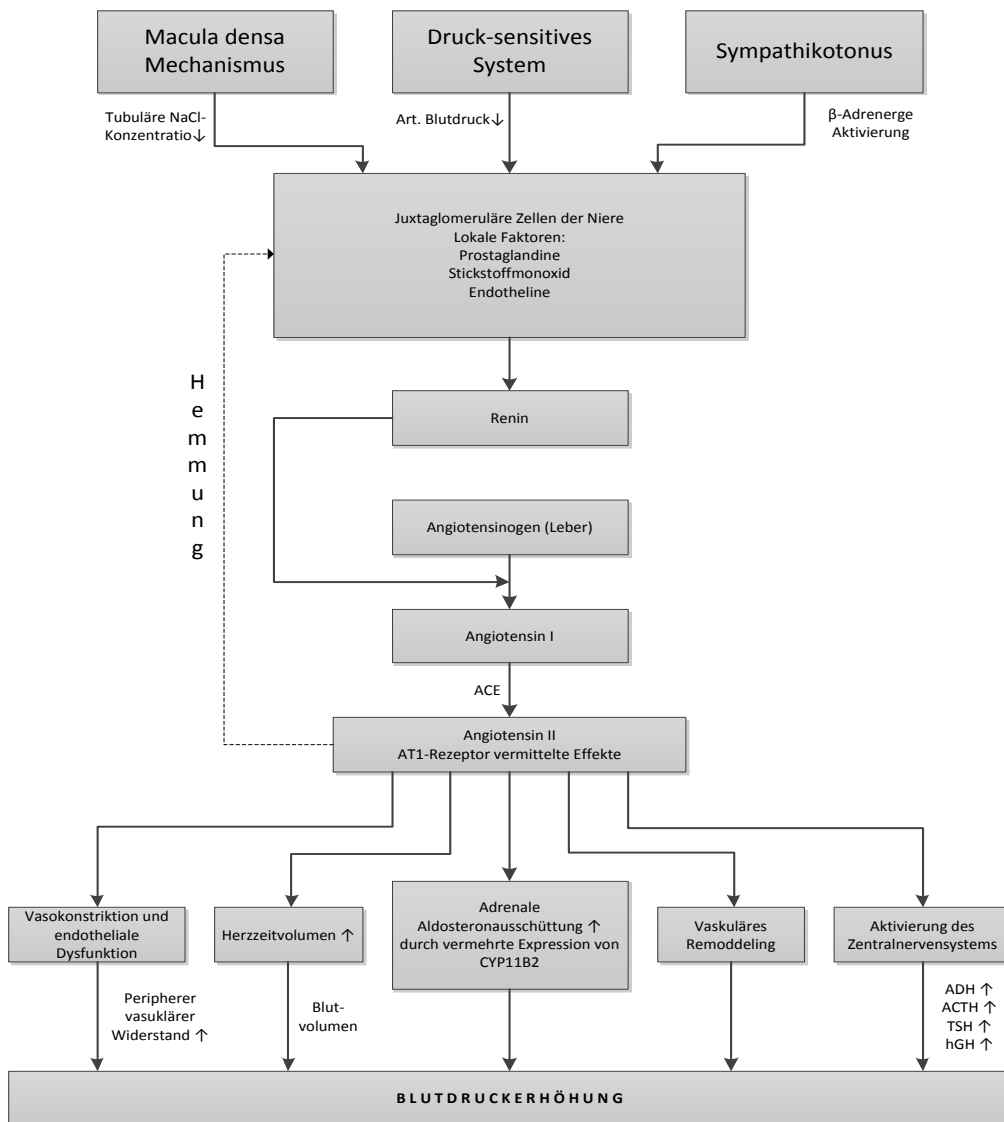


Abb.2: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Vgl. (13)

2.2.1: Renin und Angiotensin

Renin ist das erste Glied in einer Kette von Substanzen, die den arteriellen Blutdruck regulieren. Renin selbst ist eine Endopeptidase, die in den juxtaglomerulären Granulazellen der Niere gebildet wird. Dort liegt es in seiner inaktiven Form, dem Prorenin vor, bevor es zum proteolytisch aktiven Enzym Renin konvertiert wird. (14) Die Exozytose des Renins aus den Granulazellen wird von drei second messengern, cAMP, cGMP und der intrazellulären Kalziumkonzentration, gesteuert.

Interessanterweise wirkt bei der durch die Kalziumkonzentration modulierten Freisetzung von Renin Kalzium als Hemmer der Ausschleusung; entgegengesetzt der Aktivierung der Freisetzung bei den meisten anderen Zellen. Dies nennt man auch das 'Kalziumparadoxon' der Reninfreisetzung. (15) (16)

Die Ausschüttung von Renin wird vom niedrigen Blutdruck im Nierengefäßsystem stimuliert (intrarenale Barorezeptoren), weiters durch erhöhte Sympathikusaktivität (β_1 adrenerge Rezeptoren) und niedrigen Natriumchloridspiegel im dicken, aufsteigenden Teil der Henle-Schleife (gemessen in der Macula densa); gehemmt wird die Ausschüttung durch Angiotensin II (negatives Feedback), erhöhten Blutdruck und intrazellulär freiem Kalzium. Weiters spielen lokale Faktoren wie ANP, Prostaglandine (va. PGE), Stickstoffmonoxid, Endothelin, Dopamin, Adrenomedullin, Calcitonin Gene-Related Peptide, TNF α , und Glucagon eine Rolle bei der Regulation der Reninfreisetzung. (17) (14) Auch Vitamin D wird als Hemmer der Reninsekretion diskutiert. (18)

Die Funktion von Renin besteht darin, das in der Leber synthetisierte Angiotensinogen in Angiotensin I umzuwandeln. Angiotensin I wiederum wird durch das vor allem im Plasma und in den Endothelzellen der Lunge vorkommende Angiotensin converting enzyme (ACE) zu Angiotensin II hydrolysiert, welches die Aldosteronproduktion innerhalb von Minuten stimuliert. Ebenso wirkt Angiotensin II selbst vasokonstriktorisch, was ebenfalls kurzfristig den Blutdruck erhöht. Diese Wirkung wird über die Angiotensin II Rezeptoren des Subtyps 1 (AT_1) vermittelt. (17) (14)

2.2.2: Aldosteron

Aldosteron wird, wie alle Steroidhormone, aus Cholesterin gebildet. Der Syntheseort ist die Zona glomerulosa in der Nebennierenrinde. Aldosteron ist das wichtigste Mineralokortikoid. (14)

Der zentrale Schritt in der Synthese von Cholesterin zu Aldosteron ist die Umwandlung von Desoxycorticosteron zu Aldosteron. Dies wird durch die Aldosteronsynthase katalysiert. Das Gen, das für die Aldosteronsynthase codiert, ist CYP11B2. Verschiedene Genpolymorphismen von CYP11B2 sind mit einem erhöhten Aldosteronspiegel assoziiert, was zur Erhöhung des Blutdrucks führt. (19) (20) (21)

Stimuli zur Ausschüttung von Aldosteron sind Angiotension II und Kalium (im Sinne einer Hyperkaliämie). Gesteuert wird dies über die Modulation der Aktivität der Aldosteronsynthase. Auch ACTH spielt eine Rolle in der Aldosteronregulierung: akut hohe Sekretion von ACTH führt zu einer Beschleunigung der Aldosteronsynthese, während chronisch hohe ACTH-Spiegel die Synthese in der Zona glomerulosa drosseln. (22)

Die Aufnahme von Kochsalz (NaCl) mit der Nahrung ist ebenso von großer Bedeutung, da Natriumchlorid die Sensitivität der Nebennierenrinde für Angiotensin II steigert. Einige weitere Faktoren (sowohl stimulierende als auch hemmende) spielen eine Rolle: Endothelin-1, Stickstoffmonoxid, Adrenomedullin, Orexine, Serotonin, Katecholamine, Interleukin-6, Vasopressin, ANP, oder Linolsäure-Oxidationsprodukte. (17)

Die Ausschüttung von Aldosteron unterliegt einem circadianen Rhythmus; ungefähr 50-60% werden pulsatil freigesetzt. Die Freisetzung durch die Reninstimulation findet nach circa 10- bis 20-minütiger Verzögerung statt. Eine Steigerung der pulsatilen Sekretion wird durch verminderte orale Salzaufnahme, Schlafen, Essen und aufrechte Körperhaltung vermittelt. (23)

Aldosteron bindet an Mineralokortikoidrezeptoren und reguliert die Gentranskription und somit die Natriumausscheidung. Die Hauptfunktion des Aldosterons ist die langfristige Homöostase des Extrazellulärvolumens über die Steuerung der renalen Natrium- und Wasserretention. Dies geschieht über Aktivierung und vermehrten Einbau von Natriumkanälen in der Membran des distalen Tubulussystems. Des Weiteren sorgt es für die Ausscheidung von Kalium- und Wasserstoffionen. (14)

Unangemessen hohe Aldosteronsekretion, widergespiegelt durch eine erhöhte Aldosteron-zu-Renin-Ratio (ARR), trägt maßgeblich zur Entstehung kardiovaskulären Krankheiten bei. Es wird diskutiert, dass niedrige Plasmapreninspiegel und eine dementsprechend hohe ARR eine Vorstufe des primären Hyperaldosteronismus darstellen. (17)

Zusätzlich gibt es Anhaltspunkte, dass Aldosteron direkt und sogar blutdruckunabhängig die Gefäße der Niere und des Herzens schädigt. (24) (25) Aldosteronrezeptoren werden auch in nicht-epitheliale Gewebe gefunden, wie z.B. in Fibroblasten des Herzens und in glatten Gefäßmuskelzellen (VSMC). (26)

Zusätzlich zu den durch Gentranskription vermittelten Effekten induziert Aldosteron vor allem in nicht-epitheliale Gewebe schnelle, nicht-genomische Effekte. Die physiologischen und pathophysiologischen Auswirkungen derselben sind noch nicht geklärt, aber es wird vermutet, dass sie mit der Regulation des Zellvolumens und mit Oxidations-Reduktionsprozessen zu tun haben. Auch ob es Interaktionen zwischen den schnellen nicht-genomischen und genomischen Effekten gibt, ist noch unklar. Aldosteron sorgt für einen vermehrten Einbau von Angiotensin-II Rezeptoren in glatten Gefäßmuskelzellen und potenziert so den vasokonstriktiven Effekt von Angiotensin II in den Koronararterien. Dieses Zusammenspiel von Aldosteron und Angiotensin II in Endothelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen bewirkt die direkte, blutdruckunabhängige Organschädigung und ebenso begünstigt es indirekt Entzündungsreaktionen, Fibrosierung und Remodelling im Gefäßsystem und somit arterielle Hypertonie. (13)

Hohe Aldosteronkonzentrationen alleine scheinen allerdings nicht auszureichen, um eine Hypertonie auszulösen sondern erst im Verbindung mit hohen Natriumkonzentrationen entwickelt sich ein arterieller Hypertonus. (27)

Ebenso führen hohe Aldosteronkonzentrationen zur vermehrten Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). (28) Diese ROS bewirken eine verminderte Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxiden und führen somit zu einer verminderten Vasodilatation, was besonders in vorgeschädigten Gefäßen zur Vasokonstriktion führt.

Kurzzeitige Aldosteronbelastung führt zu vorübergehender Volumenzunahme in Endothelzellen, langfristige Belastung zu Wachstum derselben. Beides resultiert in einem erhöhten peripheren Widerstand. (13)

2.3: Primärer Hyperaldosteronismus

2.3.1: Geschichtliches zum Hyperaldosteronismus

Das Krankheitsbild des primären Hyperaldosteronismus wurde 1955 von Dr. Jerome Conn in Michigan, USA, erstmalig beschrieben. Er behandelte eine 34-jährige Frau, die sich mit schwerer Hypertonie und Hypokaliämie sowie milder Hybernatriämie und einer metabolischen Alkalose nach bereits siebenjähriger Krankheitsdauer präsentierte. Er erkannte aufgrund seiner bereits langjährigen Forschungen auf diesem Gebiet den möglichen Zusammenhang mit einem aldosteronproduzierenden Tumor. Nach der Entfernung eines 13g schweren Tumors verschwanden die Symptome der Patientin fast vollständig.

Nach seinem Erstbeschreiber wird diese Krankheit auch Conn-Syndrom genannt.

(29) Dieses Conn-Syndrom bezieht sich somit klassischerweise auf das Aldosteron produzierende Nebennierenadenom als Sub-Entität des primären Hyperaldosteronismus.

2.3.2: Epidemiologie

Die genaue Prävalenz des primären Hyperaldosteronismus (PHA) ist immer noch unklar, die Angaben aus Metaanalysen liegen zwischen 1,4% und 32%. (30) (31) Allerdings geht man davon aus, dass ca. 5-10% aller an Hypertonie erkrankten PatientInnen unter PHA leiden. (32)

Das Problem beim Erkennen dieser Krankheit ist, dass der Ansatz, nur diejenigen PatientInnen auf PHA zu testen, die hypokaliämisch sind, unzureichend ist, da die Mehrheit der PatientInnen normokaliämisch sind. (33)

2.3.3: Ätiologie

Beim PHA unterscheidet man mehrere Subtypen, wovon jedoch nur die ersten zwei von klinischem Interesse sind:

- Idiopathischer PHA, bedingt durch meist beidseitiger Hyperplasie der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde (Häufigkeit: 65%)
- PHA aufgrund eines aldosteronproduzierenden Adenoms (APA) der NNR (Häufigkeit: 30%) = klassisches Conn-Syndrom
- PHA bei primär unilateraler Hyperplasie der NNR (Häufigkeit: 3%)
- PHA ausgelöst durch einen Aldosteron-produzierendem Karzinom der NNR (Häufigkeit: 1%)
- Raritäten wie Aldosteron-produzierendes Ovarialkarzinom, Familiärer Hyperaldosteronismus Typ I, II oder III (34)

2.3.4: Klinik und Symptome

Die PatientInnen leiden meist nur unter hypertoniebedingten Symptomen, laborchemisch lassen sich eine metabolische Alkalose sowie eine Hypokaliämie nachweisen (klassische Trias: Hypertonie – Hypokaliämie – metabolische Alkalose). In den meisten Fällen sind die PatientInnen jedoch normokaliämisch. (1) (35)

2.3.5: Vom Screening zur Diagnose: Die Aldosteron-zu-Renin-Ratio

Entsprechend den Endocrine Society Practice Guidelines sollten folgende PatientInnengruppen auf PHA gescreent werden:

- PatientInnen mit Hypertonie Grad 2 und 3
- Resistenter Hypertonus d.h. PatientInnen die trotz Verordnung von zumindest drei verschiedenen Antihypertensiva keine zufriedenstellende Blutdruckeinstellung zeigen

- Hypertoniker mit spontaner oder diuretikainduzierter Hypokaliämie
- PatientInnen mit Nebenniereninzidentalom und Bluthochdruck
- PatientInnen mit familiärer early-onset Hypertonie oder kardiovasulärem Krankheitsereignis vor dem 40. Lebensjahr
- Alle an Hypertonie erkrankten erstgradigen Verwandten von PatientInnen mit PHA (36)

Der allgemein anerkannte Screeningtest für PHA ist die Messung der Aldosteron-zu-Renin-Ratio (ARR). Die Rationale für die ARR Bestimmung beruht auf der Tatsache, dass unter physiologischen Bedingungen die Aldosteronsekretion vor allem über Renin bzw. Angiotensin II reguliert wird, womit das Verhältnis zwischen Aldosteron und Renin in einem bestimmten Bereich etwa konstant bleiben sollte. Ist aber das Aldosteron im Vergleich zum Renin deutlich erhöht, erkennbar an einer erhöhten ARR, so spiegelt dies eine pathologisch gesteigerte Aldosteronsekretion wider, wie sie beim PHA vorliegt. (17)

Vor der Messung der ARR sollte eine Hypokaliämie gegebenenfalls korrigiert werden, da die Aldosteronsekretion physiologischerweise durch eine Hypokaliämie gehemmt wird. (32) (34)

Die Aldosteron-zu-Renin-Ratio kann errechnet werden als Quotient aus der Aldosteronkonzentration im Plasma (PAC) und der Reninaktivität im Plasma (PRA). Dies entspricht der Aldosteron-zu-Reninaktivität-Ratio (ARR). Die andere Möglichkeit ist die Errechnung der Aldosteron-zu-aktivem-Renin-Ratio (AARR). Dabei wird die PAC durch die Konzentration des aktiven Renins im Plasma (PRC bzw. DRC) dividiert. Der Unterschied ist, dass bei der PRA die Aktivität des Renins gemessen wird, indem man mittels Radioimmunoassays (RIA) die Menge an Angiotensin I misst, die durch Renin gebildet wird. Bei der DRC wird hingegen nur die Konzentration von Renin im Plasma gemessen. Die ARR ist somit komplizierter und aufwendiger zu messen als die AARR; die meisten Laboratorien verfügen gar nicht über die nötigen Kapazitäten (die Reninaktivitätsmessung benötigt bis zu zwei Tage bei PatientInnen mit niedrigen Reninkonzentrationen). (17) (37) (38)

Die aktuellen Guidelines geben keinen starren cut-off Wert für die ARR vor, ab dem ein PHA vorliegt. Das ergibt sich aus dem Fehlen eines standardisierten Testprotokolls und verschiedenen Messmethoden. Allerdings wird in der Praxis meist ein Wert zwischen 20 und 40ng/dl/ng/ml.h (PAC/PRA=ARR) als cut-off Wert für die

Aldosteron-zu-Renin-Ratio herangezogen. Eine ARR von 30ng/dl/ng/ml.h entspricht einer AARR von 3,7ng/dl/ μ U/ml (PAC/DRC=AARR). (36)

Manche Autoren beziehen neben der Ratio weitere Werte in die PHA-Diagnostik mit ein, um die Sensitivität und Spezifität der Untersuchung zu erhöhen. Diese sind z.B. eine PAC von über 15ng/dl oder eine PRA von mindestens 0,2ng/ml.h. (35) (39)

Probleme dieser Screeningmethode sind die oftmals schlechte Reproduzierbarkeit der Werte zwischen unterschiedlichen Laboratorien, unzureichende Standardisierung der Blutabnahmebedingungen und limitierte Vergleichbarkeit von verschiedenen Testmethoden. Bei den von verschiedenen Firmen zur Verfügung stehenden RIAs können falsche Werte der Aldosteronkonzentration auftreten aufgrund von:

- Kreuzreaktionen der Antikörper des Assay mit anderen Steroiden oder steroid-ähnlichen Substanzen
- Art der Blutprobe (Serum oder Plasma)
- Kalibrierung des RIA
- Bei Werten am oberen oder unteren Ende der Messskala

Bei einer laufenden Therapie mit dem direkten Reninhemmer Aliskiren ist die Messung und Interpretation der PAC und PRA ebenso problematisch. Die ARR (mit PRA berechnet) kann falsch erhöht sein und die AARR (gerechnet mit PRC) kann falsch erniedrigt sein. Somit ist es natürlich erforderlich, dass Medikamente, die direkt in das RAAS eingreifen, mindestens vier Wochen vor der Ratiomessung abgesetzt werden. Neben Aliskiren zählen dazu Spironolacton, Eplerenon, Canrenoat, Amilorid und Triamteren. (17) Andere antihypertensive Medikamente scheinen keinen signifikanten Einfluss auf die ARR zu haben. (40)

Allerdings fehlen genaue Studien, die die Diagnostik auf einen PHA vor und nach Absetzen einer antihypertensiven Pharmakotherapie (oder anderen möglicherweise relevanten Medikamenten wie z.B. NSARs) genau evaluieren. (17)

Ein weiteres Problem in Bezug auf die diagnostische Genauigkeit der ARR stellt die diätetische Kochsalzzufuhr dar. NaCl unterdrückt unter physiologischen Bedingungen die renale Reninausschüttung und kann somit die ARR erhöhen.

Des Weiteren können folgende Faktoren auf die ARR Einfluss nehmen:

- Körperhaltung (sitzend – liegend)
- Tages- und Jahreszeit
- Alter (im Alter ist die ARR meist höher)
- Hormonstatus

- Ethnizität
- Verminderte Nierenfunktion und Herzinsuffizienz
- Stress beeinflusst die ARR über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse
- Körperliche Anstrengung
- Eine Hypokaliämie beeinflusst die ARR so stark (falsch niedrige Werte), dass sie vor einer Messung immer ausgeglichen werden sollte (17)

Aufgrund dieser zahlreichen Einflussfaktoren ist es von großer Wichtigkeit die ARR-Bestimmungen zu standardisieren, um die zufällige Variabilität der ARR und damit die Rate an falsch-positiven sowie falsch-negativen Werten der ARR zu minimieren. Bei PatientInnen mit einem positiven Screeningtest, d.h. einer erhöhten ARR, wird ein weiterer Test durchgeführt, um die fehlende oder verminderte Suppression von Aldosteron zu bestätigen. Erst so kann gezeigt werden, dass die Aldosteronwerte im Verhältnis zur z.B. durchgeführten Kochsalzbelastung unangemessenerweise zu hoch sind, denn unter physiologischen Bedingungen fungiert das Aldosteron als Regulator des Salzhaushaltes, ist also bei Salzverlust hoch um entsprechend den Salzverlust über die Niere niedrig zu halten. Aldosteron wird aber physiologischerweise bei hoher Salzzufuhr supprimiert, da unter diesen Umständen die Wirkung des Aldosterons nicht benötigt wird bzw. wie im Falle des PHA dann sogar schädlich werden kann. Bei PHA kann also das Aldosteron durch Faktoren, die das Aldosteron normalerweise supprimieren sollten (z.B. Kochsalz, Fludrocortison oder Captopril) nicht unter bestimmte Werte abgesenkt werden, wodurch ein absoluter Aldosteronüberschuss und somit ein PHA bewiesen werden kann. (17)

Mögliche Bestätigungstests sind:

- Kochsalzbelastungstest: Infusion von 2000 ml 0,9% Kochsalzlösung intravenös über vier Stunden. Nach der Infusion wird die PAC gemessen, bei Erhöhung der PAC ist der PHA bestätigt.
- Fludrocortison-Suppressionstest: Sehr aufwändiger Test, der drei bis vier Tage Hospitalisation der PatientInnen erfordert. Einnahme von Fludrocortison-Tabletten alle sechs Stunden.
- Captopril-Test: PatientInnen erhalten 25-50mg Captopril, Bestimmung von Aldosteron vor und zwei Stunden nach Verabreichung (1) (32)

Zur Subtyp-Klassifikation wird ein CT der Nebennieren durchgeführt, um Karzinome oder Adenome derselben zu entdecken. Allerdings ist die Aussagekraft einer Computertomographie limitiert, weil nicht sicher zwischen einem Adenom und einer Hyperplasie unterschieden werden kann und weil sehr kleine Adenome zum Teil nicht auf dem CT sichtbar sind und es umgekehrt aber auch häufig Nebennierenadenome gibt, die keine Hormone sezernieren (sogenannte Inzidentalome). Alternativ kann zum CT auch ein MR durchgeführt werden, wobei diese beiden Methoden in etwa gleichwertig bei dieser Indikation sind. Des Weiteren ist die Durchführung eines Nebennierenvenenkatheters mit seitengetrennter Bestimmung der Aldosteron- und Kortisolkonzentration angezeigt, da man in vielen Fällen nur so feststellen kann welcher Patient bzw. welche Patientin eine einseitige Aldosteronhypersekretion hat und somit von einer Operation profitieren kann. Weitere mögliche diagnostische Verfahren sind der Orthostasetest und eine Szintigraphie sowie die Bestimmung von 18-Hydroxycortisol und ein Gentest bei Verdacht auf familiären Hyperaldosteronismus Typ I. Diese Tests sind jedoch speziellen Fragestellungen vorbehalten. (36)

2.3.6: Therapie

Diese hängt davon ab, welcher Subtyp des PHA vorliegt.

Therapie der Wahl bei einem aldosteronproduzierenden Adenom oder bei einer unilateralen Hyperplasie der NNR ist die, wenn möglich laparoskopisch durchgeführte Adrenalectomie der betroffenen Seite. Dabei sollte vier Wochen vor der Operation eine Therapie mit einem Aldosteron-Rezeptorblocker begonnen werden um einen Hypoaldosteronismus postoperativ zu verhindern. Bei ca. 50% der Fälle ist damit die Hypertonie beseitigt, bei den anderen 50% kommt es zu einer deutlichen Verbesserung des Blutdrucks.

PatientInnen, die eine bilaterale Hyperplasie aufweisen (sowie operationsuntaugliche PatientInnen mit APA oder unilateraler Hyperplasie) werden einer medikamentösen Therapie mit Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten zugeführt. Die Wirkstoffe Spironolacton und Eplerenon sind derzeit verfügbar. Spironolacton ist seit ungefähr fünfzig Jahren auf dem Markt und hat hohe blutdrucksenkende Potenz. Allerdings ist

aufgrund seines Nebenwirkungsprofils (schmerzhafte Gynäkomastie, Menstruationsbeschwerden) die Routineanwendung etwas eingeschränkt. Eplerenon ist ein Mineralokortikoid-Rezeptor-Blocker der zweiten Generation, der dieselbe erwünschte Wirkung wie Spironolacton hat, ohne jedoch dessen Wirkung auf Androgen- und Progesteronrezeptoren zu haben. Beide Wirkstoffe können eine Hyperkaliämie auslösen, was regelmäßige Kaliumkontrollen notwendig macht. Weiters kann Amilorid, ein Natriumkanal-Blocker, zum Einsatz kommen. Beim familiären Hyperaldosteronismus Typ I (Glucocortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus) werden Glucocorticoide verabreicht. Zusätzlich kann eine weiterführende antihypertensive Therapie mit den bekannten Wirkstoffen ACE-Hemmer, Diuretika, AT₁-Blocker, Beta-Blocker und Kalziumantagonisten, nötig sein. (32) (34) (35) (41)

3 Material und Methodik

Als Referenz der Kapitel 3.1-3.6 ist das im Journal BMC Endocrine Disorders publizierte Studienprotokoll der GECOH-Studie zu werten, veröffentlicht im April 2009. (42) Die vorliegende Arbeit basiert auf den Daten der GECOH Studie wobei die Auswertungen der primären Endpunkte dieser Studie (diagnostische Validität der AARR in Bezug auf den PHA) noch ausständig sind. Im Folgenden werden die für die vorliegende Diplomarbeit relevanten Eckdaten der Studie beschrieben.

3.1: Studienhintergrund

Der primäre Hyperaldosteronismus (PHA) ist die häufigste Ursache einer endokrinen Hypertonie, die mit einem hohen Risiko für kardiovasuläre Erkrankungen und Nierenerkrankungen verbunden ist. Die Möglichkeit einer effektiven Behandlung des PHA (mittels Adrenalektomie oder Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten) rechtfertigt sowohl großzügiges Screening als auch die Subtypisierung desselben innerhalb hypertensiver PatientInnen, um die Folgen des klinischen Verlaufs der Krankheit zu verringern und dementsprechend das outcome der PatientInnen zu verbessern.

Die Bestimmung der Aldosteron-zu-Renin-Ratio ist der empfohlene Screeningtest für PHA, allerdings müssen die unterschiedlichen Bedingungen der Probennabnahme und deren Auswirkungen auf die Ergebnisse bedacht werden. Abgesehen von einer eventuell laufenden medikamentösen Therapie können die Ergebnisse von Probenentnahmezeitpunkt, Körperhaltung, Salzzufuhr, Kaliumspiegel, Sympatikotonus und anderen, teilweise unbekanntem Faktoren, beeinflusst werden. Die Standardisierung der Testung ist also ein entscheidender Faktor, aber noch existiert kein allgemeiner Konsens, wie der Test auszuführen ist. Unterschiedliche Zugänge machen die Vergleichbarkeit und Interpretation der ARR schwierig. Vor diesem Hintergrund werden Daten zur intra-individuellen Reproduzierbarkeit und zur individuellen Variabilität der ARR unter verschiedenen Testbedingungen benötigt.

3.2: Studienziel

Die Hauptziele der Studie sind:

1. Die Reproduzierbarkeit der Aldosteron-zu-aktivem-Renin-Ratio (AARR) unter standardisierten Testbedingungen an zwei verschiedenen Testtagen zu evaluieren.
2. Unterschiede in den Ergebnissen der Testung im Sitzen und im Liegen zu evaluieren.
3. Die Auswirkung des Kochsalzbelastungstests auf die AARR und deren Teilkomponenten zu evaluieren.

Um eventuelle geschlechterspezifische Unterschiede zu entdecken werden die Ergebnisse geschlechtergetrennt analysiert. Außerdem wird untersucht, ob das Alter der teilnehmenden Frauen in Hinblick auf den Hormonstatus die Ergebnisse der obengenannten Lagerungsmanöver verändert.

3.3: Studienablauf

Die GECOH-Studie ist eine monozentrische Diagnosestudie (sogenannte „diagnostic accuracy study“), die ausschließlich an der Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel in Graz durchgeführt wurde.

Die Datenerhebung erfolgte bei zwei Studienvisiten im Abstand von zwei bis sechs Wochen. Beim ersten Besuch wurden umfangreiche labortechnische und klinische Untersuchungen durchgeführt. Die PatientInnen wurden angewiesen nüchtern (zwölfstündige Nahrungskarenz über Nacht) zu erscheinen. Bei beiden Besuchen wurde die AARR im Sitzen bestimmt, bei der Messung beim zweiten Besuch wurde zusätzlich noch zweimal die AARR bestimmt: nach einstündigem Liegen und nach der Durchführung eines Kochsalzbelastungstests (intravenöse Gabe von 2000ml einer 0,9%igen Kochsalzlösung über vier Stunden mit Beginn zwischen 9:00 und 9:30 Uhr).

Ein PHA wurde diagnostiziert, wenn bei mindestens einer Messung folgende Werte überschritten wurden: für AARR über 3,7ng/dl/ μ U/ml (=5,7ng/dl/ng/l, entspricht einer

Aldosteron-zu-Reninaktivität-Ratio (ARR) von 30ng/dl/ng/ml.h) und für Aldosteron über 10ng/dl nach dem Kochsalzbelastungstest.

Aufgrund ethischer Überlegungen wurden der Kochsalzbelastungstest und die Messung nach einer Stunde Liegen nur bei den ersten 200 Studienteilnehmern ausgeführt, während die verbleibenden Teilnehmer diesem Test nur unterzogen wurden, wenn mindestens eine Messung in sitzender Position eine Erhöhung der AARR ergeben hat, worin ja die eigentliche Indikation für den Kochsalzbelastungstest liegt.

Bei den PatientInnen, bei denen ein PHA diagnostiziert wurde, wurden ein CT der Nebennieren und eine Nebennierenvenenkatheterisierung durchgeführt. Dies wurde entsprechend den Endocrine Society Clinical Practice Guidelines durchgeführt, um zwischen einseitigem aldosteronproduzierendem Adenom und beidseitiger Hyperplasie der Zona glomerulosa unterscheiden zu können.

Zusätzlich wurde auf andere Arten von endokriner arterieller Hypertonie (Phäochromozytom, Cushing Syndrom) getestet.

Weiters wurde der arterielle Blutdruck an beiden Armen mittels der Methode nach Riva Rocci gemessen und Größe und Gewicht der PatientInnen dokumentiert.

Alle Studienteilnehmer unterzeichneten eine schriftliche Einverständniserklärung nach ausführlicher Aufklärung (informed consent).

Die GECOH Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt.

3.4: StudienteilnehmerInnen

An der Studie nahmen nur PatientInnen teil, die routinemäßig an die endokrinologische Ambulanz des Universitätsklinikums Graz zum Screening auf eine endokrine Hypertonie überwiesen wurden.

3.4.1: Einschlusskriterien

- PatientInnen mit bestätigtem arteriellem Hypertonus oder antihypertensiver Therapie wegen arteriellem Hypertonus
- Mindestalter von 18 Jahren
- Unterzeichnete schriftliche Einwilligungserklärung

3.4.2: Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien wurden so gewählt, dass PatientInnen, die sehr wahrscheinlich verzerrte Ergebnisse aufgrund bestehender Vorerkrankungen oder Pharmakotherapien (z.B. Spironolakton, Eplerenon, Canrenoat, Amilorid, Triamteren und Aliskiren) bei der Messung der Aldosteron-zu-Aktivem-Renin-Ratio (AARR) aufgewiesen hätten, nicht teilnahmen. Ebenso wurden PatientInnen, bei denen ein Kochsalzbelastungstest kontrainduziert war, ausgeschlossen

- Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) unter $30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ nach MDRD-Formel
- Leberzirrhose (Child-Pugh Stadium B oder C)
- Herzinsuffizienz Stadium NYHA III oder IV
- Akutes Koronarsyndrom in den letzten zwei Wochen
- Immunsuppressive Therapie
- Glukokortikoidtherapie
- Laufende Chemotherapie
- Schwangerschaft
- Voraussichtliche Lebenserwartung von weniger als 12 Monaten
- Alle PatientInnen, die im Laufe der Studie eines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden nachträglich ausgeschlossen

3.5: Untersuchungsmethoden

3.5.1: Laboruntersuchungen und Labormethoden

Für die Untersuchungen wurden die PatientInnen aufgefordert, nüchtern zu erscheinen; sonst wurden keine diätetischen Auflagen erteilt. Ebenso wurden die PatientInnen angehalten, am Morgen vor der Blutabnahme nicht zu rauchen und die antihypertensive Pharmakotherapie nicht einzunehmen. Die Blutabnahme für die Messung der ersten AARR erfolgte nach zehnteilminütigem Sitzen in der Regel zwischen 8:00 und 11:00 Uhr.

Alle Blutproben wurden innerhalb einer Stunde zentrifugiert und bei -20°C gelagert. Die Laborbestimmungen erfolgten wöchentlich. Als Bestimmungsmethoden für Aldosteron und Renin wurden Radioimmunoassays (RIA) verwendet.

- Für die Plasma-Aldosteronkonzentration: Active Aldosterone RIA DSL-8600, Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, Texas, USA. Diese RIA weisen einen Intra- bzw. Interassay-Variationskoeffizient von 3,3 bis 4,5% bzw. von 5,9 bis 9,8% auf. Für dieses Assay beträgt der empfohlene cut-off Wert für einen positiven KSBT ≥ 10 ng/dl.
- Für die Plasma-Reninkonzentration: Renin IRMA RIA-4541, DRG Instruments GmbH, Marburg, Deutschland. Diese RIA weisen einen Intra- bzw. Interassay-Variationskoeffizient von 0,6 bis 4,5% bzw. von 2,7 bis 14,5% auf.

Alle anderen Parameter wurden mit Routinelabormethoden bestimmt.

3.5.2: Kochsalzbelastungstest

Der Kochsalzbelastungstest (KSBT) ist ein sicherer, einfacher und relativ günstiger Bestätigungstest für PHA nach einem positiven Screeningtest. Obwohl der Fludrocortison-Suppressionstest als Goldstandard zur Bestätigung angesehen wird, wird der KSBT oft verwendet, da er weitgehend übereinstimmende Ergebnisse bei viel einfacherer Durchführung bietet. (14)

Bei der zweiten Studienvsiste wurde wieder nach zehnteilminütigem Sitzen die AARR bestimmt, dann, nachdem der/die PatientIn eine Stunde gelegen ist, wurde der KSBT

im Liegen durchgeführt. Dabei wurde über vier Stunden (Beginn zwischen 9:00 und 9:30 Uhr) intravenös 2000ml 0,9%ige physiologische Kochsalzlösung infundiert. Anschließend wurde die Aldosteronkonzentration gemessen.

3.6: Studienrisiken

Die Studienpopulation setzte sich aus PatientInnen mit hoher Wahrscheinlichkeit für einen PHA zusammen. Das rechtfertigt den großen Aufwand der Screeningtests, wenn man bedenkt, dass PatientInnen mit PHA einem sehr hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ausgesetzt sind, deren Auftreten man durch gezielte Therapie drastisch senken kann.

Der KSBT ist ein sicherer Bestätigungstest und auch frühere Studien haben gezeigt, dass, abgesehen von gelegentlichen Blutdruckerhöhungen, die gut unter Kontrolle gebracht werden konnten, keine negativen Begleiterscheinungen zu erwarten sind. (34) (36)

Des Weiteren wurden Blutdruck und Herzfrequenz während dem KSBT alle 30 Minuten überprüft. Die Studienrisiken sind somit für die PatientInnen sehr gering.

3.7: Statistische Analysen

Kategoriale Variablen werden als Prozentwerte und normalverteilte Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt, während kontinuierliche Parameter, die nicht normalverteilt sind, als Median mit 25 bis 75 Perzentile dargestellt werden. Nicht normalverteilte Variablen werden logarithmiert (natürlicher Logarithmus) bevor sie in der Statistik parametrischer Verfahren angewandt werden. Gruppenvergleiche werden mittels Chi-Quadrat-Test oder Fishers-exact-Test für kategoriale Variablen und mittels entweder gepaarten oder ungepaarten Student-T-Tests für kontinuierliche Variablen durchgeführt. Der Pearson Korrelationskoeffizient wird benutzt, um Zusammenhänge zwischen kontinuierlichen Variablen zu evaluieren. Ein p-Wert von

unter 0,05 wurde als statistisch signifikant eingestuft. Für die statistischen Analysen wurde das Programm SPSS v.16.0 verwendet.

4 Ergebnisse

Zwischen Februar 2009 und Mai 2011 wurden 200 PatientInnen in die GECOH Studie eingeschlossen. PatientInnen mit fehlenden Daten bei *einer* der AARR Bestimmung (n=31) und PatientInnen mit Änderungen der antihypertensiven Therapie zwischen den beiden Studienvisiten (n=9) wurden nachträglich ausgeschlossen.

Tabelle 4: Basisdaten der GECOH StudienteilnehmerInnen

Variable	Essentielle Hypertonie	Prim. Hyperaldosteronismus	p ^a
Anzahl	151	9	
Alter (Jahre)	51.0 ± 15.3	49.8 ± 11.6	0.810
Frauen (%)	58.3	55.6	0.567
BMI (kg/m ²)	28.6 ± 5.9	29.8 ± 7.5	0.576
Systolischer Blutdruck (mm Hg)	155 ± 23	184 ± 18	<0.001
Diastolischer Blutdruck (mm Hg)	94 ± 13	109 ± 12	0.001
Serum-Kalium (mmol/L)	3.9 ± 0.4	3.2 ± 0.3	<0.001
Serum-Kalium <3.5 mmol/L (%)	8.6	66.6	<0.001
Serum-Natrium (mmol/L)	142 ± 2	144 ± 2	0.001
Kreatinin (mg/dL)	0.93 ± 0.22	0.91 ± 0.22	0.785
GFR-MDRD (ml/min/1.73m ²)	82.1 ± 19.1	84.0 ± 15.2	0.775
Nüchternblutglukose (mg/dL)	89 (83-98)	90 (87-108)	0.539
HbA1c (%)	5.4 (5.3-5.7)	5.3 (5.3-6.1)	0.494
HDL-Cholesterin (mg/dL)	63 ± 18	57 ± 12	0.333
LDL-Cholesterin (mg/dL)	115 ± 29	110 ± 14	0.611
Triglyceride (mg/dL)	99 (72-128)	125 (76-156)	0.520
C-reaktives Protein (mg/L)	1.7 (1.0-3.9)	2.5 (1.3-4.7)	0.502
ACE-Hemmer (%)	37.7	33.3	0.901
Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (%)	17.9	33.3	0.327
Kalziumkanalblocker (%)	33.8	55.6	0.321
β-Blocker (%)	55.0	66.7	0.732
Diuretika (%)	38.4	44.4	0.736

Kontinuierliche Parameter sind als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Median mit 25 bis 75 Perzentile und kategoriale Parameter als Prozentwerte dargestellt

a p-Wert für gepaarten Student-T-Test für kontinuierliche Variablen und Fishers-exact-Test für kategoriale Variablen

Tab. 4: Basisdaten der GECOH StudienteilnehmerInnen

Die verbleibende Studienkohorte setzte sich somit aus 160 PatientInnen zusammen, davon neun mit PHA (fünf mit idiopathischen PHA und vier mit APA), 151

PatientInnen mit essentieller Hypertonie und kein/e PatientIn mit einer anderen Form von endokriner Hypertonie. Nach entweder erfolgter Adrenalektomie oder Therapie mittels Mineralokortikoid-Rezeptorblocker konnte bei allen PHA- PatientInnen eine Verbesserung des Blutdrucks mit einer Verringerung der medikamentösen Therapie beobachtet werden. Das Aldosteron-produzierende Adenom konnte bei allen vier PatientInnen histopathologisch bestätigt werden. Das mediane Zeitintervall zwischen den Studienvisiten betrug 4,3 (3,2-5,7) Wochen. Die beim ersten Studienbesuch erhobenen Basisdaten der PatientInnen, sortiert nach PHA und EH, sind in Tabelle 4 dargestellt.

In der gesamten Kohorte betrug der Pearson Korrelationskoeffizient zwischen dem ersten und zweiten Studienbesuch (für die Messungen im Sitzen) 0,58 ($p < 0,001$) für Aldosteron, 0,78 ($p < 0,001$) für Renin und 0,79 ($p < 0,001$) für die AARR. In der Subgruppe „Frauen“ ($n=93$) betrug der Koeffizient 0,53 ($p < 0,001$) für Aldosteron, 0,80 ($p < 0,001$) für Renin und 0,77 ($p < 0,001$) für die AARR; in der Subgruppe „Männer“ ($n=67$) 0,67 ($p < 0,001$) für Aldosteron, 0,74 ($p < 0,001$) für Renin und 0,79 ($p < 0,001$) für die AARR. Bei den Frauen unter 50 Jahren ($n=42$, 32% Kontrazeptivaeinnahme) betrug der Korrelationskoeffizient 0,52 ($p < 0,001$) für Aldosteron, 0,83 ($p < 0,001$) für Renin und 0,85 ($p < 0,001$) für die AARR; bei den Frauen über fünfzig ($n=51$) 0,47 ($p = 0,001$) für Aldosteron, 0,78 ($p < 0,001$) für Renin und 0,73 ($p < 0,001$) für die AARR.

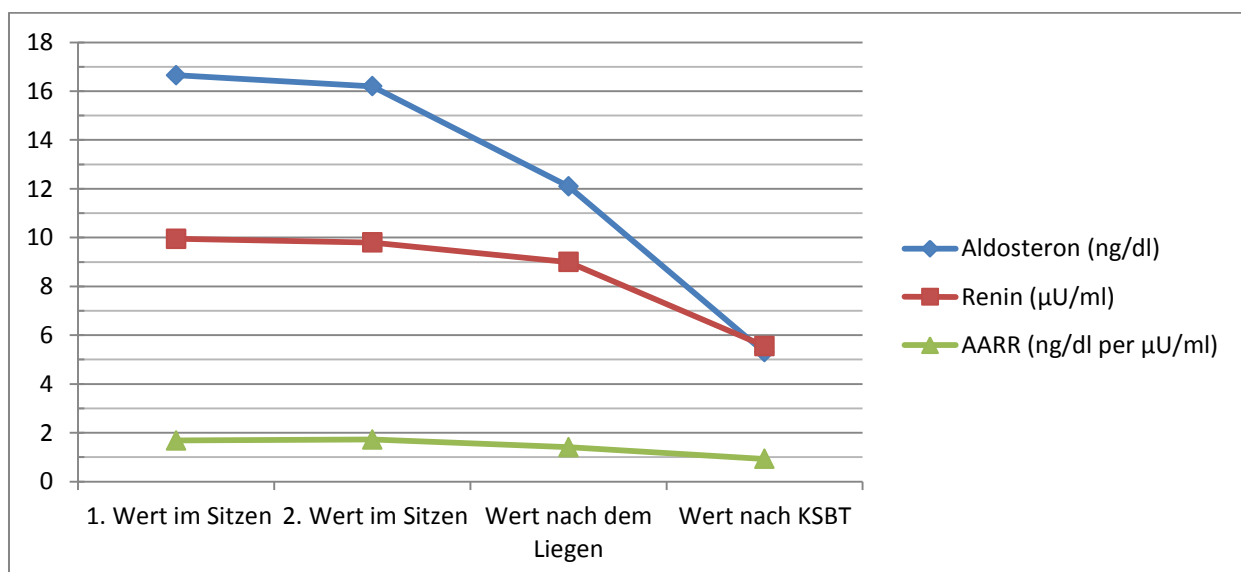


Abb. 3: Aldosteron, Renin und die AARR bei verschiedenen Testbedingungen

Abbildung 3 zeigt den Medianwert von Aldosteron, Renin und der AARR bei den beiden Messungen nach zehnminütigem Sitzen sowie bei den Messungen nach einstündigem Liegen und nach Salzbelastung. Tabelle 5 zeigt diese Werte getrennt für PatientInnen mit PHA und EH. Ebenso zeigt Tabelle 5 den prozentuellen Anteil der PatientInnen mit einem positiven Screeningtest (AARR von $\geq 3,7$ ng/dl/ μ U/ml) bei allen Blutuntersuchungen. Alle PatientInnen mit PHA wiesen eine erhöhte AARR bei beiden Messungen im Sitzen auf, allerdings hatten zwei PatientInnen mit idiopathischem PHA ein negatives Screeningergebnis nach einstündigem Liegen.

Tabelle 5: Aldosteron, Renin und die AARR

Variable	1. Wert in sitzender Position	2. Wert in sitzender Position	Wert nach einer Stunde Liegen	Wert nach KSBT	p ^a	p ^b	p ^c
PatientInnen mit primärem Hyperaldosteronismus (n=9)							
Aldosterone (ng/dL)	30.2 (23.7-54.4)	29.6 (19.8-49.8)	24.0 (17.5-60.8)	17.8 (13.5-51.1)	0.726	0.797	0.082
Renin (μ U/mL)	3.1 (2.1-4.9)	4.1 (2.9-4.6)	3.9 (2.8-4.8)	2.5 (2.4-4.8)	0.248	0.301	0.027
AARR (ng/dL/ μ U/mL)	8.37 (5.00-14.85)	7.91 (5.84-10.83)	7.06 (4.72-13.16)	7.42 (4.16-18.15)	0.321	0.899	0.903
AARR ≥ 3.7 (%)	100	100	77.8	77.8			
PatientInnen mit essentieller Hypertonie (n=151)							
Aldosterone (ng/dL)	16.4 (12.3-23.4)	15.6 (11.7-21.5)	11.6 (8.5-15.9)	5.0 (4.0-7.0)	0.201	<0.001	<0.001
Renin (μ U/mL)	10.9 (5.1-26.7)	10.4 (4.9-20.1)	10.1 (4.1-18.1)	5.7 (3.3-11.1)	0.316	<0.001	<0.001
AARR (ng/dL/ μ U/mL)	1.60 (0.63-3.08)	1.54 (0.66-2.98)	1.28 (0.55-2.60)	0.86 (0.42-1.60)	0.775	<0.001	<0.001
AARR ≥ 3.7 (%)	20.5	19.2	16.6	5.3			

Werte dargestellt als Median mit 25 bis 75 Perzentile oder als Prozentwerte

a p-Wert für gepaarten Student-T-Test des 1. gegen den 2. Wert in sitzender Position

b p-Wert für gepaarten Student-T-Test des 2. Werts in sitzender Position gegen den Wert nach einer Stunde Liegen

c p-Wert für gepaarten Student-T-Test des Wertes nach einer Stunde Liegen gegen den Wert nach dem KSBT

Tab. 5: Aldosteron, Renin und die AARR

Die Zahl der PatientInnen mit PHA ist zu klein um genaue Subgruppenanalysen durchzuführen, jedoch war bei PatientInnen mit idiopathischem PHA ein nicht-signifikanter Abfall der Aldosteronkonzentration von den Werten im Sitzen ($31,0 \pm 12,8$ ng/dl) zu den Werten nach einer Stunde liegen ($25,2 \pm 12,5$ ng/dl; $p=0,141$) zu beobachten. Im Gegensatz dazu war bei PatientInnen mit einem aldosteronproduzierenden Adenom das Aldosteron höher nach dem Liegen ($51,4 \pm 22,4$ ng/dl) als nach dem Sitzen ($43,3 \pm 25,3$ ng/dl; $p=0,512$). Bei PatientInnen mit EH

wurden falsch-positive Ergebnisse der Screeningtests in 20,5% beim ersten Besuch und in 19,2% beim zweiten Besuch (jeweils im Sitzen) beobachtet. Insgesamt hatten 25,8% der an essentieller Hypertonie leidenden PatientInnen zumindest eine falsch-positive AARR bei den Messungen im Sitzen (11,9% mit einem falsch-positivem Ergebnis und 13,9% mit zwei falsch-positiven Ergebnissen). Im Vergleich zu den PatientInnen mit korrekt-negativen Screeningtests waren die PatientInnen mit zumindest einem falsch-positiven Test älter ($57,3 \pm 14,1$ vs. $48,8 \pm 15,2$ Jahre; $p=0,003$), hatten einen geringeren BMI ($26,4 \pm 4,1$ vs. $29,3 \pm 6,3$ kg/m²; $p=0,002$), höheren systolischen Blutdruck (161 ± 25 vs. 153 ± 22 mmHg; $p=0,043$) und verwendeten seltener ACE-Hemmer (23,1 vs. 42,9%; $p=0,028$). Alle anderen Parameter aus Tabelle 5 waren nicht signifikant verschieden zwischen diesen beiden Gruppen. Hervorzuheben ist, dass nur fünf von 112 PatientInnen mit EH mit durchwegs negativen Screeningtests (alle AARR unter 3,0 ng/dl/ μ U/ml) Aldosteronkonzentrationen über 10ng/dl nach dem KSBT aufwiesen. Unter den EH PatientInnen mit mindestens einem falsch-positiven Screeningtest hatten nur sechs von 39 PatientInnen Aldosteronkonzentrationen zwischen 7,5 und 9,9 ng/dl nach dem KSBT. Aufgrund dessen würde ein cut-off Wert von 7,5ng/dl für Aldosteron nach dem KSBT die Ergebnisse nicht wesentlich ändern.

Tabelle 6: Aldosteron, Renin und die AARR bei EH

Variable	1. Wert in sitzender Position	2. Wert in sitzender Position	Wert nach einer Stunde Liegen	Wert nach KSBT	p ^a	p ^b	p ^c
alle Frauen (n=88)							
Aldosteron (ng/dl)	16.7 (12.5-25.0)	16.2 (11.6-21.5)	11.2 (8.1-14.6)	4.6 (3.5-5.8)	0.131	<0.001	<0.001
Renin (μ U/ml)	9.3 (4.9-20.4)	8.3 (3.9-17.7)	7.2 (3.3-13.7)	4.6 (2.5-8.2)	0.063	<0.001	<0.001
AARR (ng/dl/ μ U/ml)	1.74 (0.94-3.42)	1.87 (0.99-3.41)	1.58 (0.89-2.95)	1.05 (0.57-1.63)	0.485	<0.001	<0.001
AARR \geq 3.7 (%)	22.7	22.7	19.3	5.7			
Frauen jünger als 50 Jahre (n=39)							
Aldosteron (ng/dl)	20.3 (13.5-28.5)	16.7 (13.4-29.9)	12.9 (8.9-17.2)	5.0 (4.0-6.7)	0.532	<0.001	<0.001
Renin (μ U/ml)	13.3 (6.6-20.7)	11.1 (6.4-18.3)	8.8 (4.4-14.2)	5.4 (2.6-9.3)	0.162	0.001	<0.001
AARR (ng/dl/ μ U/ml)	1.75 (1.12-2.94)	1.81 (1.16-3.30)	1.79 (0.99-2.37)	0.96 (0.58-1.64)	0.393	0.047	<0.001
AARR \geq 3.7 (%)	10.3	15.4	15.4	5.1			
Frauen alter als 50 Jahre (n=49)							
Aldosteron (ng/dl)	15.6 (12.4-19.2)	14.4 (10.2-18.9)	10.6 (8.1-12.3)	4.4 (3.4-5.6)	0.129	<0.001	<0.001
Renin (μ U/ml)	7.5 (4.0-19.9)	5.8 (3.8-15.2)	5.3 (3.1-13.6)	3.9 (2.5-7.6)	0.197	0.001	<0.001
AARR (ng/dl/ μ U/ml)	1.72 (0.69-5.34)	1.95 (0.94-4.71)	1.50 (0.86-3.64)	1.22 (0.50-1.68)	0.737	0.002	<0.001
AARR \geq 3.7 (%)	32.7	28.6	22.4	6.1			

	alle Männer (n=63)						
Aldosteron (ng/dl)	15.1 (11.5-22.4)	14.8 (12.1-21.5)	12.2. (9.6-18.2)	6.1 (4.7-8.0)	0.935	<0.001	<0.001
Renin (μU/ml)	12.2 (5.9-45.5)	14.3 (7.6-44.9)	13.1 (6.3-38.2)	9.7 (4.6-16.1)	0.821	0.024	<0.001
AARR (ng/dl/μU/ml)	1.28 (0.31-2.56)	1.13 (0.33-2.19)	0.91 (0.38-2.05)	0.61 (0.32-1.34)	0.777	0.085	0.001
AARR ≥ 3.7 (%)	17.5	14.3	12.7	4.8			

Werte dargestellt als Median mit 25 bis 75 Perzentile oder als Prozentwerte

a p-Wert für gepaarten Student-T-Test des 1. gegen den 2. Wert in sitzender Position

b p-Wert für gepaarten Student-T-Test des 2. Werts in sitzender Position gegen den Wert nach einer Stunde Liegen

c p-Wert für gepaarten Student-T-Test des Wertes nach einer Stunde Liegen gegen den Wert nach dem KSBT

Tab. 6: Aldosteron, Renin und die AARR bei EH

Bei der Tabelle 6 werden die Werte von EH PatientInnen für Aldosteron, Renin und der AARR nach Geschlecht und bei den Frauen auch nach Alter stratifiziert. Zu betonen ist hier die besonders hohe Anzahl an positiven Screeningtests bei älteren Frauen. Weiters ist zu beachten, dass in einer Subgruppe von 16 PatientInnen mit EH, die laut eigenen Angaben keine Pharmakotherapie oder Kontrazeptiva einnahmen (50% Frauen, $42,0 \pm 18,6$ Jahre), der Pearson Korrelationskoeffizient zwischen erster und zweiter Studienvsiste (jeweils im Sitzen) 0,59 ($p < 0,015$) für Aldosteron, 0,82 ($p < 0,001$) für Renin und 0,71 ($p < 0,001$) betrug. Das Sinken von Aldosteron und Renin nach dem Liegen war gleich wie bei den anderen PatientInnen mit EH.

Da es in der GECOH Studie kaum PatientInnen gab, bei denen man eine laufende Beta-Blockertherapie unter ethisch und klinisch vertretbaren Gesichtspunkten zwischen der ersten und zweiten Studienvsiste pausieren konnte, konnten leider keine fundierten Auswertung bzgl. des Absetzens einer Beta-Blockertherapie und der resultierenden Auswirkungen auf die AARR durchgeführt werden.

5 Diskussion

5.1: *Beeinflussung durch Orthostase und Kochsalzzufuhr*

In der vorliegenden Studienkohorte bei hypertensiven PatientInnen konnte man eine gute intra-individuelle Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der AARR und deren Komponenten unter standardisierten Bedingungen beobachten. Bei PHA hatte die liegende Position keinen Einfluss auf die AARR, allerdings erhöhte sich die Zahl an falsch-negativen Ergebnissen in dieser Körperlage. Im Gegensatz dazu verringerte das Liegen bei essentieller Hypertonie die Aldosteronkonzentration und, wenn auch in geringerem Maße, die Reninkonzentration. Daraus resultiert auch die geringere AARR im Vergleich zum Sitzen. Der KSBT hatte einen suppressiven Effekt auf Aldosteron, Renin und die AARR bei essentieller Hypertonie, jedoch nur geringe Effekte bei PatientInnen mit PHA.

Die Erkenntnis, dass ein Patient bzw. eine Patientin mit PHA bei keiner Messung im Sitzen eine normale AARR vorzuweisen hatte, ist ein wichtiger Hinweis, dass eine normale AARR ausreichend sein könnte, um einen PHA auszuschließen.

Weiters spricht die Reproduzierbarkeit und das diagnostische Ergebnis der GECOH-Studie dagegen, dass man serielle Bestimmungen der AARR durchführen muss, um auf PHA zu screenen.

Die Untersuchung des Einflusses der Orthostase auf das RAAS hat unmittelbare klinische Relevanz wenn man bedenkt, dass es keine einheitlichen Standards bezüglich der Körperhaltung während der Blutabnahme zur Bestimmung der AARR gibt.

Bei der essentiellen Hypertonie zeigte sich nach einer Stunde Liegen, dass Renin und, noch mehr, Aldosteron sanken und somit, im Vergleich zum Sitzen, auch die AARR im Liegen abfiel.

Sogar bei PatientInnen mit PHA war zu beobachten, dass das Liegen zu niedrigeren d.h. teilweise sogar zu im Normbereich liegenden AARR-Werten führte. Dies war bei zwei PatientInnen mit idiopathischem PHA der Fall. Daraus lässt sich ableiten, dass eine Stunde Liegen einen signifikanten Rückgang der AARR bewirkt und mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu falsch-negativen Screeningergebnissen bei PHA führt.

Der KSBT supprimierte wie erwartet das RAAS bei PatientInnen mit essentieller Hypertonie, währenddessen bei PHA das RAAS weitgehend unbeeinflusst blieb, abgesehen von einer geringfügigen Reninsenkung.

Die geschlechtsspezifischen Analysen haben gezeigt, dass die Reproduzierbarkeit sowohl der Renin- als auch der Aldosteronmessungen in sitzender Position bei beiden Geschlechtern vergleichbar gut waren. Zusätzlich wurde eine gute Reproduzierbarkeit der AARR in der Subgruppe der jungen Frauen beobachtet. Diese Beobachtung könnte darauf hinweisen, dass die AARR-Bestimmung auch bei jungen Frauen mit normalem Zyklus oder oraler Kontrazeption ein zuverlässiges Screeningverfahren auf PHA ist. Interessanterweise wurde die höchste Rate an falsch-positiven Screeningtests bei älteren Frauen festgestellt. In der ganzen Studienkohorte waren die Teilnehmer mit falsch-positiven Tests signifikant älter als jene mit korrekt negativen Tests.

5.2: Resümee

In der Studie wurde gezeigt, dass die AARR in sitzender Position eine gute intrapersonelle Reproduzierbarkeit zeigt und diese Ratio im Liegen bei PatientInnen mit essentieller Hypertonie abnimmt. Liegende Position und der KSBT hatten nur geringen Einfluss auf die AARR bei PHA, allerdings nahm die Rate an falsch-negativen Screeningtests nach dem Liegen deutlich zu. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass eine einzige Messung der AARR in sitzender Position als verlässliches Screeningverfahren auf PHA anzusehen ist.

Deckungsgleich zu den Ergebnissen der GECOH Studie empfiehlt die Endocrine Society eine Testung der AARR nach 5-15 minütigem Sitzen.

Ein weiterer beachtenswerter Punkt ist, dass die AARR im Alter zunimmt, was bei der täglichen Beurteilung der Screeningtests zu beachten ist.

Die Tatsache, dass im Vergleich zu Renin die Variabilität und Änderung von Aldosteron in Bezug auf verschiedene Testbedingungen viel stärker war, sprechen dafür, dass es wichtige Regulatoren des Aldosteronhaushaltes über das RAAS hinaus gibt, die weiterer Forschung bedürfen.

6 Anhang

6.1: Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition und Klassifikation der Blutdruckwerte.....	2
Tabelle 2: Faktoren, die das kardiovaskuläre Risiko und die Prognose bestimmen ...	8
Tabelle 3: Blutdruckgrenzwerte (in mmHg) für die Diagnose Hypertonie bei verschiedenen Messmethoden.....	11
Tabelle 4: Basisdaten der GECO-H StudienteilnehmerInnen	31
Tabelle 5: Aldosteron, Renin und die AARR.....	33
Tabelle 6: Aldosteron, Renin und die AARR bei EH	34-35

6.2: Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prinzip der auskultatorischen Blutdruckmessung anhand der Korotkow-Geräusche.....	10
<small>Quelle: http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Korotkow_deutsch.png&filetimestamp=20060528084706 (Zitat von 19. April 2012)</small>	
Abbildung 2: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (13)	13
Abbildung 3: Aldosteron, Renin und die AARR bei versch. Testbedingungen.....	32

6.3: Literaturverzeichnis

1. **Herold, G., und Mitarbeiter.** *Innere Medizin.* Köln : s.n., 2009.
2. **Fodor, JG, Lietava, J, et al.** Work-site hypertension prevalence and control in three Central European Countries. *Journal of Human Hypertension.* 2004, 18, S. 581-585.
3. **Dorner, T., Rieder, A.** Epidemiologische Daten zur Hypertonie. *Journal für Hypertonie.* 2004, 8 (Sonderheft 2), S. 4-9.
4. **Silbernagl, S und Lang, F.** *Taschenatlas der Pathophysiologie, 2. korrigierte Auflage.* Würzburg und Thübingen : Georg Thieme Verlag KG, 2005. S. 208-213.
5. **Böcker, W, Denk, H, Heitz. Ph.** *Pathologie, 3. Auflage.* München : Urban & Fischer Verlag, Elsevier GmbH München, 2004. S. 238-239.
6. **Greten, H.** *Innere Medizin: Verstehen, Lernen, Anwenden.* Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2005. S. 170-196.
7. **Netter, F.** *Innere Medizin.* Stuttgart : Thieme, 2000. S. 138-140.
8. **Goldman, L, Ausiello, D.** *Cecil Textbook of Medicine, 22nd Edition.* Philadelphia : Saunders, 2004. S. 346-362.
9. **Fauci, A. S., Braunwald, E., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L., Loscalzo.** *Harrisons Innere Medizin.* Berlin : ABW Wissenschaftsverlag, 2009. S. 1907-1922. Bd. 2.
10. **Disease, International Task Force for Prevention of Coronary Heart.** International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease - PROCAM Risk Scores - Interactive. [Online] [Zitat vom: 01. 04 2012.] http://www.chd-taskforce.com/procam_interactive.html.
11. **Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., et al.** 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension.* 2007, 25, S. 1105-1187.
12. **Klinke R, Silbernagl S.** *Lehrbuch der Physiologie, 4. korrigierte Auflage.* Frankfurt am Main, Würzburg, Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2003. S. 154.
13. **Tomaschitz A, Pilz S, et al.** Aldosterone and arterial hypertension. *Nature Reviews Endocrinology.* 2010, 6, S. 83-93.
14. **Horn F, Moc I, et al.** *Biochemie des Menschen.* 3. grundlegend überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2005. S. 384-387.
15. **Schweda F, Kurtz A.** Cellular mechanism of renin release. *Acta Physiologica Scandinavica.* 2004, 181, S. 383-390.

16. **Persson, P.** Renin: origin, secretion and synthesis. *Journal of Physiology*. 2003, 552.3, S. 667-671.
17. **Tomaschitz A, Pilz S.** Aldosterone to Renin Ratio - A Reliable Screening Tool for Primary Aldosteronism? *Hormone and Metabolic Research*. 2010, 42, S. 382-391.
18. **Li YC, Kong J, et al.** 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *Journal of Clinical Investigation*. 2002, 110, S. 229-238.
19. **Lim PO, MacDonald TM, et al.** Variation at the Aldosterone Synthase (CYP11B2) Locus Contributes to Hypertension in Subjects with a Raised Aldosterone-to-Renin Ratio. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002, 87, S. 4398-4402.
20. **Brand E, Chatelain N, et al.** Structural Analysis and Evaluation of the Aldosterone Synthase Gene in Hypertension. *Hypertension*. 1998, 32, S. 198-204.
21. **Davies, E, Holoway CD, et al.** Aldosterone Excretion Rate and Blood Pressure in Essential Hypertension are related to Polymorphic Differences in the Aldosterone Synthase Gene CYP11B2. *Hypertension*. 1999, 33, S. 703-707.
22. **Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Scherbaum WA.** The adrenal gland and ACTH. *European Journal of Endocrinology*. 1996, 135, S. 739.
23. **Fliser D, Veldhuis JD, et al.** Effects of Acute ACE Inhibition on Pulsatile Renin and Aldosterone Secretion and Their Synchrony. *Hypertension*. 1998, 32, S. 929-934.
24. **Gekle M, Grossmann C.** Actions of Aldosterone in the cardiovascular system: the good, the bad, and the ugly? *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology*. 2009, 458, S. 231-246.
25. **Ritz E, Tomaschitz A.** Aldosterone, a vasculotoxic agent - novel functions for an old hormone. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009, 24, S. 2302-2305.
26. **Funder, JW.** The Nongenomic Actions of Aldosterone. *Endocrine Reviews*. 2005, 26, S. 313-321.
27. **Guyton, AC.** Kidneys and fluids in pressure regulation. Small volume but large pressure changes. *Hypertension*. 1992, 19, S. I2-I8.
28. **Lemarie CA, Paradis P, Schiffrin EL.** New insights on signaling cascades induced by cross-talk between angiotensin II and aldosterone. *Journal of Molecular Medicine*. 2008, 86, S. 673-678.
29. **Conn, JW.** Presidential address. Part I. Painting background. Part II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1955, 45, S. 3-17.

30. **Rossi, GP.** Primary aldosteronism: a needle in a haystack or a yellow cab on Fifth Avenue? *Current Hypertension Reports*. 2004, 6, S. 1-4.
31. **Rossi, GP., Pessina, AC., Heagerty, AM.** Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *Journal of Hypertension*. 2008, 26, S. 613-621.
32. **Pilz, S., Tomaschitz, A., März, W.** Diagnostic procedures for primary aldosteronism. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2009, 33, S. 202-209.
33. **Nishikawa T, Saito J, Omura M.** Is primary aldosteronism rare or common among hypertensive patients? *Hypertension Research*. 2007, 30, S. 103-104.
34. **Mattsson C, Young W.** Primary aldosteronism: diagnostics and treatment strategies. *Nature Clinical Practice Nephrology*. 2006, 2, S. 198-208.
35. **Mantero F, Mattarello MJ, Albiger NME.** Detecting and Treating Primary Aldosteronism. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2007, 115, S. 171-174.
36. **Funder JW, Carey RM, 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, S. 3266-3281.
37. **Sealey JE, Gordon RD, Mantero F.** Plasma renin and aldosterone measurements in low renin hypertensive states. *TRENDS in Endocrinology and Metabolism*. 2005, 16, S. 86-91.
38. **Olivieri O, Ciacciarelli A, Signorelli D, et al.** Aldosterone to Renin Ratio in a Primary Care Setting: The Bussolengo Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004, 89, S. 4221-4226.
39. **Young, WF.** Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2007, 66, S. 607–618.
40. **Schwartz GL, Turner ST.** Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clinical Chemistry*. 2005, 51, S. 386-394.
41. **Rossi, GP.** A comprehensive review of the clinical aspects of primary aldosteronism. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011, 7, S. 485-495.
42. **Pilz S, Tomaschitz A, et al.** Study protocol: Graz Endocrine Causes of Hypertension (GECOH) study: a diagnostic accuracy study of aldosterone to renin ratio in screening for primary aldosteronism. *BMC Endocrine Disorders*. 2009, 9.