Diplomarbeit

Zusammenhang zwischen Aldosteron und Parathormon bei PatientInnen mit arteriellem Hypertonus

Diplomarbeit im Rahmen der GECOH Studie

eingereicht von

Martin Gaksch

Geb.Dat.: 29.08.1987

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Medizinischen Univ. Klinik für Innere Medizin

Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel

unter der Anleitung von

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

Priv.-Doz. Dr.med.univ. Andreas Tomaschitz

Ort, Datum …….. (Unterschrift)

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*

Für meinen Onkel Peter

Vorwort

Diese Arbeit soll auf den Zusammenhang von Aldosteron und Parathormon eingehen, zwei Blutwerte, die in der Literatur erst seit kurzem wieder in engeren Kontext zueinander gesetzt worden sind. Die zentrale Fragestellung ist interessant, weil sie grundsätzlich nicht nur PatientInnen mit primärem Hyperaldosteronismus betrifft, sondern weit über die enge Thematik erweitert werden kann. Eine Beteiligung von Aldosteron an der Pathogenese des Bluthochdrucks betrifft nicht nur das spezielle PatientInnenkollektiv mit primären Hyperaldosteronismus, sondern ist bereits auch bei anderen Krankheiten bekannt. Der aktuelle Stand der Literatur lässt vermuten, dass Aldosteron auch bei der Entstehung anderer Krankheiten beteiligt ist, wie zum Beispiel bei der terminalen Herzinsuffizienz oder bei der kardialen Dysfunktion nach Herzinfarkt. Ob Aldosteron selbst oder seine sekundär induzierten Gegenregulationsmechanismen für die Entwicklung und Folgen bestimmter Krankheiten verantwortlich sind, ist aktueller Stand der Forschung. Diese Diplomarbeit geht der Fragestellung nach dem Zusammenhang von Aldosteron und Parathormon nach und versteht sich als Grundstein in der Erforschung dieser Thematik.

Die Thematik hat mich persönlich interessiert, weil sie als klinische Forschung zum besseren Verständnis grundlegender Pathomechanismen beiträgt..

Die Diplomarbeit ist im Februar 2012 im Rahmen eines Papers „**Hyperparathyroidism in Patients with Primary Aldosteronism**: Cross-Sectional and Interventional Data from the GECOH Study“ auch im *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* erschienen, welche dem Anhang der Diplomarbeit beigefügt ist. (1)

Abschließend möchte ich gerne erwähnen, dass ich einen Teil der Diplomarbeit während meiner Aufenthalte in Deutschland und in Indien geschrieben habe, die Idee, die Fragestellung und die Diplomarbeit selbst gingen sozusagen mit mir um die Welt.

Graz, 10. März 2013

Martin Gaksch

Danksagungen

Als allererstes möchte ich ganz besonders meinem Betreuer Priv.-Doz. Pilz Stefan, PhD für die Bereitstellung des Themas und die rasche Erledigung aller formellen Schritte für die Diplomarbeit danken. Er hat mich sanft an die Thematik herangeführt, mich schlicht für das Schreiben motiviert und war jederzeit und sofort eine Ansprechperson. Dabei hat er mich geführt und mir trotzdem den notwendigen Freiraum für die Bearbeitung der Arbeit gelassen. Er war und ist für mich nicht nur fachlich, sondern auch in allen menschlichen Bezügen ein absolutes Vorbild. Ich möchte mich auch für die Möglichkeit der Publikation des Themas im JCEM bei ihm bedanken, die einen ersten Schritt Richtung Wissenschaft für mich bedeutet.

Ein großer Dank gilt auch meinem Zweitbetreuer Priv.-Doz. Dr. Tomaschitz Andreas, der mich auch im Rahmen der GECOH-Studie betreut hat.

Ein herzliches Dankeschön auch an Prof. DI Dr. Haas für das Wiederauffrischen meiner Statistikkenntnisse und die Beantwortung zahlreicher, im Nachhinein gesehen oft verwirrender Fragen.

Vielen Dank an Michaela Eder und ihre Unterstützung für mich beim praktischen Arbeiten bei einem Teil der PatientInnen der GECOH Studie.

Zum Schluss möchte ich mich auch bei Schwester Gerdova Janka in der Hypertonie-Ambulanz bedanken, die mir jederzeit helfend zur Seite gestanden hat.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort ... iii
Danksagungen ... iv
Inhaltsverzeichnis ... v
Glossar und Abkürzungen ... viii
Abbildungsverzeichnis ... xii
Tabellenverzeichnis ... xiii
Zusammenfassung ... xiv
Abstract ... xv
1 Einleitung ... 1
2 Allgemeiner Teil ... 6
2.1 Arterielle Hypertonie ... 6
2.1.1 Definition ... 6
2.1.2 Klassifikation ... 7
2.1.3 Epidemiologie und Prävalenz ... 8
2.1.4 Totales vaskuläres Risiko ... 9
2.1.5 Physiologie des Blutdrucks ... 10
2.1.5.1 Barorezeptoren ... 12
2.1.5.2 Adrenerges System ... 13
2.1.5.3 BNP, ANP ... 14
2.1.5.4 NO, Endothelin ... 14
2.1.5.5 Kallikrein-Kinin-System ... 15
2.1.6 Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ... 16
2.1.6.1 Geschlechterspezifische Unterschiede im RAAS ... 19
2.1.7 Ätiologie und Diagnostik der arteriellen Hypertonie ... 20
2.1.7.1 Essentielle Hypertonie ... 22
2.2 Endokrine Ursachen des arteriellen Hypertonus ... 23
2.2.1 Phäochromozytom ... 24
2.2.2 Cushing-Syndrom ... 25
2.2.3 Hyperparathyreoidismus ... 25
2.2.4 Hyperaldosteronismus ... 26
2.2.4.1 Epidemiologie ... 26
2.2.4.2 Ätiologie ... 27

2.2.4.3 Pathogenese ... 28
2.2.4.4 Morphologie und Risiko ... 29
2.2.4.5 Screening und Fallfindung ... 30
2.2.4.6 Die Quotienten ARR und AARR ... 30
2.2.4.7 Einflüsse auf die Quotienten ... 32
2.3 Aldosteron ... 34
2.3.1 Aktivatoren und Inhibitoren ... 34
2.3.1.1 Angiotensin II Rezeptoren ... 35
2.3.2 Signalwege ... 35
2.3.3 Biosynthese ... 37
2.3.4 Physiologie ... 37
2.3.4.1 Genomische Mechanismen ... 39
2.3.4.2 Nicht-genomische Effekte in klassischen Zielzellen ... 40
2.3.4.3 Nicht-genomische Effekte in anderen Zellen ... 41
2.3.5 Pathophysiologie und Aldosteron als Risikofaktor ... 41
2.3.5.1 Pathophysiologie ... 42
2.3.5.2 Oxidativer und nitrosativer Stress ... 43
2.3.6 Weitere pathologische Effekte ... 43
2.4 Parathormon ... 45
2.4.1 Aktivatoren und Inhibitoren ... 45
2.4.2 Kalziumrezeptor ... 46
2.4.2.1 Signalwege ... 46
2.4.3 Biosynthese ... 47
2.4.4 Physiologie ... 48
2.4.4.1 PTH Rezeptoren ... 48
2.4.4.2 Homöostase des Kalziumhaushaltes ... 49
2.4.4.3 Wirkung auf den Knochen ... 50
2.4.4.4 Wirkung auf die Niere ... 51
2.4.4.5 Vitamin D ... 52
2.4.4.6 Weitere Effekte ... 53
2.4.5 Pathophysiologie ... 54
2.4.5.1 PTH als Risikofaktor ... 54
2.4.5.2 Hyperparathyreoidismus und Störungen des Kalziumhaushaltes ... 55
2.5 Hintergrund der Diplomarbeit ... 56

2.5.1 Aldosteron und Kalzium – das Kalziumparadoxon ... 56
2.5.2 Parathormon und Aldosteron ... 57
2.5.3 Studienhintergrund ... 60
2.5.4 Studienziele und Ziele der Diplomarbeit ... 61
2.5.4.1 Gruppenvariablen und Nullhypothese(n) ... 63
3 Methodik ... 65
3.1 Studiendesign ... 65
3.2 Studienablauf ... 65
3.2.1 Erste Visite: Screeningtest ... 66
3.2.1.1 Testkonditionen und Messung der Quotienten ... 67
3.2.1.2 Testkonditionen der GECOH-Studie ... 68
3.2.2 Zweite Visite: Bestätigungstest ... 69
3.2.2.1 SIT – Kochsalzbelastungstest ... 69
3.2.3 Diagnose des PA ... 70
3.2.3.1 Diagnostische Kriterien ... 70
3.2.3.2 Subtyptestung und weiteres Vorgehen ... 70
3.3 Studienpopulation ... 71
3.3.1 Einschlusskriterien ... 71
3.3.2 Ausschlusskriterien ... 71
3.3.3 Begleitmedikation ... 72
3.4 Material und Methoden ... 73
3.4.1 Labormethoden ... 73
3.4.2 Statistische Analyse ... 74
4 Ergebnisse ... 75
4.1 Basis-Charakteristika ... 75
4.2 Ergebnisse von Aldosteron und PTH ... 78
4.3 Weitere Ergebnisse ... 80
4.4 Nachsorgeuntersuchungen ... 80
5 Diskussion ... 82
Literaturverzeichnis ... 84
Anhang ... 100

Glossar und Abkürzungen

AARR	*aldosterone-to-active-renin-ratio*
Abb.	Abbildung
ACE	*angiotensin converting enzyme*
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
AGT	Angiotensinogen
ANG I	Angiotensin I
ANG II	Angiotensin II
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
APA	Aldosteron produzierendes Adenom
ARCQ	Aldosteron-Reninkonzentrations-Quotient = AARR
ARQ	Aldosteron-Renin-Quotient = ARR
ARC	aktive Reninkonzentration
ARR	*Aldosterone-to-renin-ratio*
ARR_{ARC}	= AARR
AT_1/ATR1	Angiotensinrezeptor Typ 1
AT_2/ATR2	Angiotensinrezeptor Typ 2
AVS	*adrenal venous sampling*
BK	Bradykinin
BMI	*Body-Mass-Index*
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid / *Brain natriuretic peptide*
BP	*blood pressure*
bzw.	*beziehungsweise*
ca.	circa
Ca^{2+}	(ionisiertes) Kalzium
CaR	*calcium-sensing receptor*
CRAC	*calcium release activated channel*
CT	Computertomographie
CVD	*cardiovascular disease*
DAG	Diacylglycerol
DBP	*diastolic blood pressure*
d.h.	das heißt

DOC	Desoxycorticosteron
DRC	direkte Reninkonzentration = ARC
eNOS	*endothelial nitric oxide synthase*
EGFR	*epidermal growth factor receptor*
EH	essentieller Hypertonus
ENaC	Amilorid sensitiver, epithelialer Natriumkanal
engl.	englisch
EPHESUS	Eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study
ER	endoplasmatisches Retikulum
ESC	*European Society of Cardiology*
ESH	*European Society of Hypertension*
et al.	et alii = und andere
ff.	und folgende
FGF23	*fibroblast growth factor Typ 23*
FH	familiärer Hyperaldosteronismus
Fig.	Figur
GECOH-Studie	*Graz Endocrine Causes of Hypertension Study*
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GR	Glucokortikoidrezeptor
GRA	*glucocorticoid-remediable aldosteronism*
HPT	Hyperparathyreoidismus
HTN	Hypertonus
HZV	Herzzeitvolumen
IHA	idiopathischer Hyperaldosteronismus
IL-6	Interleukin 6
iNOS	*inducible nitric oxide synthase*
IP_3	Inositoltriphosphat
i.v.	intravenös
K^+	(ionisiertes) Kalium
Kap.	Kapitel
KHK	koronare Herzkrankheit

KKS	Kallikrein-Kinin-System
KLK	Kallikrein
LURIC	Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study
MAP	*mean arterial pressure*, arterieller Mitteldruck
MAPK	mitogen aktivierte Phosphatkinase
MCP1	*monocyte chemoattractant protein 1*
Mg^{2+}	(ionisiertes) Magnesium
mmHg	Einheit: Millimeter-Quecksilbersäule
mPTP	mitochondriale Permeabilitätstransitionspore
MR	Mineralokortikoidrezeptor
MRA	Mineralokortikoidrezeptorantagonist
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus = Nerv
NA	nicht verfügbar
Na^{+}	(ionisiertes) Natrium
NaCl	Natriumchlorid
NADP	Nicotinamidadenindinukleotid
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NO	Stickstoffmonoxid
NSAID	*non steroidal anti inflammatory drug* = NSAR
NSAR	Nichtsteroidale/s Antirheumatika/um
P_i	(ionisiertes) Phosphat
PA	Primärer Aldosteronismus
PAAT	*PA after treatment* (Gruppenbezeichnung); PA nach Therapie
PABT	*PA before treatment* (Gruppenbezeichnung); PA vor Therapie
PAI1	*plasminogen activator inhibitor type 1*
PAC	Plasma-Aldosteron-Konzentration
PAH	primäre adrenale Hyperplasie
PBMC	*peripheral blood mononuclear cells*
PHPT	Primärer Hyperparathyreoidismus
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C
PLC	Phospholipase C

PRA	Plasma-Renin-Aktivität
PRC	Plasmareninkonzentration = ARC
PTH	Parathormon
PTH1R	Parathormonrezeptor Typ 1
PTHrP	*parathormone related peptide*
PTx	Parathyreoidektomie
RALES	Randomized Aldosterone Evaluation Study
RAS	Renin-Angiotensin-System
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROS	*reactive oxygen species*
S.	Seite
s.	siehe
SBP	*systolic blood pressure*
SGK1	Serum/Glucokortikoid regulierte Kinase 1
SHPT	Sekundärer Hyperparathyreoidismus
SIT	Kochsalzbelastungstest
sog.	so genannt
StAR	steroidogenetisches, akut regulatorisches Protein
STARD	statement for reporting studies of diagnostic accuracy
SVR	*systemic vascular resistance,* systemischer vaskulärer Widerstand
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
VDR	Vitamin D Rezeptor
vgl.	vergleiche
vs.	versus
VSMC	*vascular smooth muscle cell*
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
ZG	Zona glomerulosa

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Anteil der Bevölkerung mit einem Blutdruck über 140 mmHg systolisch. 8
Abb. 2: Anteil der Bevölkerung mit einem Blutdruck über 140 mmHg systolisch. 8
Abb. 3: Der systemische, arterielle Blutdruck als Effektor unterschiedlicher Regelkreise. 11
Abb. 4: Reflexbogen des Barorezeptorstellreflex..... 13
Abb. 5: Schema des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. 16
Abb. 6: Die Enzymkaskade des RAS 19
Abb. 7: Einfluss antihypertensiver Medikamente auf Aldosteron, Renin und den Aldosteron-Renin-Quotienten 32
Abb. 8: Modell der Signalwege, Interaktionen und Regulationsmechanismen in den Glomerulosazellen der Nebennierenrinde. 36
Abb. 9: Endogene Bildung von Vitamin D3 vereinfacht nach (122). 52
Abb. 10: Ablauf der GECOH-Studie mit diagnostischen Kriterien für PA und andere Formen des HT. 66
Abb. 11: Boxplot der Gruppen der PatientInnen mit EH im Vergleich zu jenen mit PA vor und nach Therapie. 79
Abb. 12: PTH Serumkonzentrationen vor und nach spezifischer Therapie des PA..... 79
Abb. 13: Boxplot vom Serumkalzium in mmol/L bei PatientInnen mit EH, mit PA vor und nach Therapie. 81

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Definitionen und Klassifikation der Blutdruckwerte. (6)..... 7
Tab. 2: Gliederung des kardiovaskulären Risikos. (6) 9
Tab. 3: Teil 1 von 2 der Basis-Charakteristika der GECOH-Studienpopulation. (1)..... 76
Tab. 4: Teil 2 von 2 der Basis-Charakteristika der GECOH-Studienpopulation. (1)..... 77

Zusammenfassung

Hintergrund, Ziel: Primärer Hyperaldosteronismus (PA) hat eine höhere Prävalenz als bisher angenommen. Durch die exzessive Erhöhung von Aldosteron und konsekutive Kalziumausscheidung im Harn scheinen sich sekundäre Gegenregulationsmechanismen im Sinne eines sekundären Hyperparathyreoidismus einzustellen. Auf Grund des derzeitigen Kenntnisstandes der Literatur ist ein positiver Zusammenhang der beiden Hormone Aldosteron und Parathormon (PTH) zu suspizieren. Wir wollen die Unterschiede von PTH bei PatientInnen mit PA mit denen von PatientInnen mit essentiellem Hypertonus (EH) vergleichen. Anschließend werden wir evaluieren ob sich die Parathormonwerte nach erfolgter Behandlung des PA signifikant ändern. Damit möchten wir nachweisen ob Unterschiede bzw. Änderungen des Aldosteronstatus auch mit entsprechenden Alterationen des PTH einhergehen.

Material und Methoden: Wir wollen den Zusammenhang anhand von Daten aus der GECOH-Studie (Graz Endocrine Causes of Hypertension Study) zeigen. Die Daten stammen aus einer Querschnittserhebung eine Single-Center-Studie von PatientInnen mit arteriellem Hypertonus. Die Studie wird an der Ambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der Medizinischen Universität Graz durchgeführt. Neben PTH- und Aldosteronwerten werden vor allem Vitamin-D-Status und Kalziumhaushalt erfasst. Die Daten werden unter anderem durch T-Tests und Korrelationsanalysen analysiert.

Ergebnisse: In der Studie wurden bislang 192 PatientInnen eingeschlossen, die sich in 10 PatientInnen mit PA und 182 PatientInnen mit EH aufteilten. Die PTH-Spiegel (in pg/mL) waren signifikant erhöht bei PatientInnen mit PA verglichen mit EH (*Ergebnisse in Mittelwerten* ± *SD*; 67.8 ± 26.9 *vs*. 46.5 ± 20.9; $P = 0.002$) und fielen nach Therapie auf 43.9 ± 14.9 ($P = 0.023$) ab (Nebennierenentfernung bei PatientInnen mit Adenom, $n=5$ und Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist Therapie bei Nebennierenhyperplasie, $n=5$). Serum 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentrationen waren in beiden Gruppen ähnlich. Die Serum-Kalziumkonzentration war, verglichen mit EH, bei PA vor Therapie signifikant niedriger (2.35 ± 0.10 *vs*. 2.26 ± 0.10 mmol/L; $P = 0.013$).

Schlussfolgerung: Unser Ergebnis bestätigt die Annahme, dass PA mit einem sekundären Hyperparathyreoidismus einhergeht.

Abstract

Background: Primary hyperaldosteronism (PA) is an endocrinological disorder with a higher prevalence than expected so far. Due to an excessive elevation of aldosterone and a subsequent loss of calcium by urine, counterregulatory mechanisms, like a secondary hyperparathyroidism, are evolving. The current literature on this topic indicates that there is a positive correlation between the two hormones, aldosterone and parathyroid hormone (PTH). We want to evaluate the levels of PTH in patients with PA and compare them with the PTH levels of patients with essential hypertension (EH). In addition, we aim to compare the PTH levels before and after the treatment of PA to identify a possible change and therefore a relationship to aldosterone status.

Material and methods: Data were derived from the Graz Endocrine Causes of Hypertension (GECOH) study, a single-centre study including hypertensive patients. These patients were referred for screening for endocrine hypertension to the outpatient clinic at the Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism at the Medical University of Graz, Austria. Main outcome measures are the differences in PTH levels between patients with PA and EH. Furthermore vitamin D status and serum calcium levels are evaluated. The statistical analyses contain paired and unpaired Student's t-tests and correlation analyses.

Results: 192 patients were included with 10 individuals suffering from PA and 182 with EH. PTH levels (in pg/mL) were significantly higher in patients with PA in contrast to EH (*results shown in mean* ± *standard deviation*: 67.8 ± 26.9 *vs*. 46.5 ± 20.9; $P = 0.002$). Patients with PA were treated with either surgical adrenalectomy (n=5) or mineralocorticoid receptor antagonists (n=5). After treatment PTH levels decreased to 43.9 ± 14.9 ($P = 0.023$). Serum 25-hydroxyvitamin-D-concentrations were similar in both groups whereas serum calcium concentrations were, compared to EH, significantly lower in patients with PA (2.35 ± 0.10 *vs*. 2.26 ± 0.10 mmol/L; $P = 0.013$).

Conclusion: Our results confirm the hypothesis of a secondary hyperparathyroidism accompanying PA.

1 Einleitung

Die moderne, westliche Gesellschaft hat durch eine Fülle an Errungenschaften und Weiterentwicklungen in Medizin, Hygiene, Technik, etc. eine Menge an früher weit verbreiteten Krankheiten, verdrängt und zu einem weniger schwerwiegenden Teil in der Gesamtmortalität schrumpfen lassen. Durch einen verbreiteten, westlichen Lebensstil, der sich unter anderem durch erhöhte Kalorien- und Salzzufuhr sowie mangelnde Bewegung auszeichnet, beobachtet man nach wie vor die Ausbreitung einer Vielzahl so genannter Zivilisationskrankheiten (engl. *Lifestyle diseases*). Diese Zivilisationskrankheiten und deren Folgeerscheinungen sind zu einem schwerwiegenden Teil der Mortalitätsstatistiken in der westlichen Gesellschaft geworden. (2-4)[1]

Ein großer Teil dieser Krankheiten lassen sich unter dem Begriff der kardiovaskulären Erkrankungen (engl. *cardiovascular diseases*, im Nachfolgenden einfach mit CVD abgekürzt) zusammenfassen. CVD ist laut WHO[2] (4) für ein Drittel der Gesamtmortalität weltweit verantwortlich und im Zunehmen inbegriffen. Ein Ende der steigenden Zahlen ist nicht abzusehen, zumal die Ursachen für CVD unterschiedlich und die entscheidenden Faktoren noch nicht in ihrem vollen Umfang erforscht sind.
Der Bluthochdruck, oder arterieller Hypertonus (engl. *Hypertension,* HT), ist vor allem in unseren Breiten ein verbreiteter Risikofaktor für CVD und besitzt eine entscheidende Rolle in der Pathogenese diverser Folgeerkrankungen. Er ist aber auch ein guter Angriffspunkt in der Prävention der CVD, prinzipiell einfach und kostengünstig zu messen und daher von großem volkswirtschaftlichem Interesse. (5)
Die Blutdruckregulation des menschlichen Körpers ist bereits gut erforscht und neben der Möglichkeit der Lebensstiländerung existieren bereits viele wirksame, medikamentöse Optionen zur Blutdrucksenkung und einer resultierenden Reduktion für kardiovaskuläre Ereignisse. (5,6)
Nach wie vor sind noch nicht alle zugrunde liegenden Pathomechanismen der Entstehung und Auswirkungen des Hypertonus bekannt. Spezifische, auslösende (z.B. endokrine)

---

[1] Die Zitate in der Diplomarbeit werden im *Vancouver-Style* dargestellt, „(2-4)“ steht daher für die Literaturstellen 2 bis 4 im Literaturverzeichnis.

[2] WHO: *World Health Organisation*

Größen lassen sich nur bei einem kleinen Teil der PatientInnen nachweisen. Genau diese Fälle gewähren uns jedoch Einblick in zugrunde liegende Faktoren und Zusammenhänge der Erkrankung und erlauben Rückschlüsse auf unterschiedliche Formen der Pathogenese. Sie geben Anstoß für spezielle wissenschaftliche Fragestellungen und stehen dadurch im Fokus der wissenschaftlichen Forschung. (6)

Eine wachsende Fülle an Evidenz zeigt, dass endokrine Erkrankungen mit veränderten Aldosteron- und Parathormonwerten häufig (7-9) und signifikant mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko assoziiert sind (10-14).

Dem Hormon Aldosteron als Teil des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) wird seit jeher ein wesentlicher Teil der Blutdruckregulation zugeschrieben. Wenn der Aldosteronspiegel steigt werden u.a. epitheliale Mineralkortikoidrezeptoren (MR) in den Nieren aktiviert und es folgt schließlich eine Natrium- und Wasserretention mit Erhöhung des gesamten zirkulierenden Volumens. Durch verschiedene Regulationsmechanismen mit Beteiligung der peripheren Widerstandsgefäße wird der systemische Blutdruck dann im physiologischen Gleichgewicht gehalten. (9,15)

Steigt der Blutdruck durch dysregulierende Faktoren an, korreliert die erhöhte Blutdruckamplitude mit der Häufigkeit von Ereignissen in der Bevölkerung, wie Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kongestiver Herzinsuffizienz (5). Mit seinem zentralen Eingreifen in die Blutdruckregulation ist Aldosteron somit ein guter Angriffspunkt in der antihypertensiven Therapie (16).
Durch Studien an PatientInnen mit Primären Aldosteronismus (PA) hat sich außerdem gezeigt (17), dass ein erhöhter Spiegel an Aldosteron *per se* mit einem erhöhten Risiko an kardiovaskulären Ereignissen einhergeht. Diese PatientInnen haben, bei gleichen Blutdruckwerten, ein höheres Risiko als die Vergleichsgruppe mit essentiellem Hypertonus, was daraufhin deutet, dass Aldosteron zusätzlich zur Blutdruckerhöhung auch noch andere kardiovaskulär schändliche Effekte mediiert (*Vgl.* Kap. 2.1.7.1).

Interessanterweise geht aus einer Studie von Levy *et al.* (18) hervor, dass der antihypertensive Effekt durch Blocken des MR scheinbar nicht nur durch Effekte auf die Elektrolyt- und Flüssigkeitsverschiebung zurückzuführen ist, sondern dass hier ebenfalls andere Mechanismen involviert sein dürften. Aldosteron scheint eine vielfach größere

Bandbreite an Effekten und Effektgeweben zu besitzen als bis dato angenommen, die es Wert sind weiter zu untersucht und abgeklärt zu werden. (11,19)

Auch das von den Nebenschilddrüsen sezernierte Parathormon (PTH) ist ein von Alter und BMI[3] unabhängiger Risikofaktor für Bluthochdruck (13).

Die klassischen Wirkungen des PTH sind weitgehend bekannt und verifiziert (20). Das PTH fördert die renale Phosphatausscheidung, und erhöht den Kalziumspiegel des Serums durch eine Erhöhung der renalen Kalziumrückresorption, eine vermehrte Synthese von 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 und eine Steigerung der Osteoklastenaktivität. Diese Effekte werden hauptsächlich über den PTH1-Rezeptor (PTH1R) vermittelt.
Wie Murray *et al*. (20) zusammenfassten, befinden sich andere, dem Menschen jedoch homologe Parathormonrezeptoren (PTH-Rezeptor 2, PTH2R) bei Ratten außerdem im Zentralnervensystem, im Gastrointestinaltrakt, in verschiedenen Zellen des Pankreas, in Endothel- und glatten Muskelzellen, Lunge, Plazenta, und Hoden. Man kann also vermuten, dass das Parathormon auf Grund seiner Rezeptorverteilung auf verschiedene Gewebe und Organe vielfältige, weitere Wirkungen ausübt. Ob diese Effekte ausschließlich den systemischen Kalziumhaushalt des Körpers betreffen oder eine signifikante parakrine Komponente besitzen ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung.

Schon länger bekannt ist die Beobachtung, dass Aldosteron bzw. das RAAS mit dem Kalzium-Homöostase-System und den Parathormonwerten im Serum verknüpft sein dürfte (21). Hohe PTH-Werte scheinen in bestimmten Fällen mit hohen Aldosteronspiegeln einher zu gehen (22). Darüber hinaus finden sich in der einschlägigen Literatur Hinweise, dass sich beide Hormonsysteme gegenseitig beeinflussen:

Diesbezüglich gibt es von Mazzocchi *et al*. (23) den Hinweis, dass menschliche Nebennierenrindenzellen durch Einfluss von PTH zur Ausschüttung von Mineralokortikoiden angeregt werden. Die Konzentration des abgegebenen Aldosteron hängt dabei von der des Parathormons ab und kann durch Rezeptorblockade des PTH1R unterbunden werden.

---

[3] BMI: *Body Mass Index*

Daneben wurde bei PatientInnen mit primären Hyperparathyreoidismus (PHPT) eine positive Korrelation von Parathormon- mit Aldosteronwerten festgestellt, die den begleitenden Hypertonus bei dieser Erkrankung erklären könnte. Diese Korrelation wurde jedoch durch Therapie mit einem Antihypertensivum abgeschwächt (24).

Außerdem findet sich ein Zusammenhang zwischen Aldosteron und Parathormon bei PA: Ein sekundärer Anstieg des PTH aus den Nebenschilddrüsen könnte hier durch die Hypercalciurie und die begleitende Senkung des freien Kalziumspiegels im Plasma erklärt werden, da ein niedriger Kalziumspiegel der Hauptstimulus für die PTH Sekretion ist. Ein Blocken des MR unterbindet die renale Ausscheidung von Kalzium bei Ratten und verhindert eine Abnahme der gemessenen Knochendichte im Vergleich zur Kontrollgruppe. (25,26)

Seit den klinischen Studien mit den Namen RALES[4] (27) und EPHESUS[5] (28) ist bewiesen, dass Aldosteron weitaus umfangreichere pathologische Effekte besitzt bzw. diese durch eine entsprechende medikamentöse Therapie gut behandelt werden können. In diesem Zusammenhang wurde die Hypothese aufgestellt, dass zumindest ein Teil der pathologischen Effekte von Aldosteron durch Gegenregulationsmechanismen und durch PTH verursacht werden. (26,29)

Die Literatur weist darauf hin, dass bei einer Störung eines der zwei Hormonsysteme, d.h. Aldosteron und PTH, das jeweilig andere ebenfalls von einer Dysregulation betroffen ist, was eventuell diagnostische bzw. therapeutische Relevanz haben könnte.
Darüber hinaus könnte eine gleichzeitige Erhöhung beider Werte (Aldosteron und PTH) für ein additiv erhöhtes, kardiovaskuläres Risiko stehen. Ebenso wäre es möglich, dass sich in der Therapie eines der beiden Hormone theoretisch das jeweilig andere normalisieren bzw. bessern könnte. (1)

Wir möchten an Hand der Daten aus der *Graz Endocrine Causes Of Hypertension* (GECOH) Studie von PatientInnen mit endokrinem Hypertonus evaluieren, ob sich der aus der Literatur erwartete Zusammenhang von Parathormon und Aldosteron bei PatientInnen

---

[4] RALES: *Randomized Aldosterone Evaluation Study*

[5] EPHESUS: *Eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study*

mit primären Hyperaldosteronismus, im Sinne eines begleitend vorhandenen Hyperparathyreoidismus, bestätigt. Weiters werden wir PTH-Werte dem Aldosteron bzw. der *Aldosteron to active Renin Ratio* (AARR) gegenüberstellen. Außerdem wollen wir auf geschlechterspezifische Unterschiede eingehen und eine mögliche Rückläufigkeit der Werte bei Therapie des primären Hyperaldosteronismus aufzeigen. (1)

2 Allgemeiner Teil

In den folgenden Kapiteln werden Hintergrundinformationen und Grundlagen der arteriellen Hypertonie beschrieben und dann im Konnex zu den Hormonen Aldosteron und Parathormon dargestellt.

2.1 Arterielle Hypertonie

2.1.1 Definition

Die Definition der arteriellen Hypertonie hat in den letzten Jahrzehnten mehrmals eine Änderung erfahren und musste durch die Ergebnisse verschiedener gewichtiger Studien neuen Anforderungen gerecht und somit angepasst werden. Hoher Blutdruck und Hypertonie sind heute nicht mehr gleich zu setzen. Ein hoher Blutdruck ist vereinfacht gesagt ein messbar erhöhter Druck im arteriellen Gefäßsystem über festgelegte Grenzwerte und im heutigen Sinn ein Biomarker für arteriellen Hypertonus. Die arterielle Hypertonie als solche ist ein Krankheitsbild mit komplexeren Ätiologien und unterschiedliche Marker sind oft schon vor den über festgelegte Grenzwerte erhöhten Blutdruckwerten erkennbar. Hoher Blutdruck ist somit eher als Manifestation einer Krankheit zu verstehen. (30)
Die Hypertonie ist schließlich als wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse zu werten. Die Bedeutsamkeit liegt darin, dass das Risiko mit der Höhe der Blutdruckwerte korreliert und folglich Einfluss auf die antihypertensive Therapie hat. Die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität steigt dabei sowohl mit systolischen als auch diastolischen Werten an. (6)

2.1.2 Klassifikation

In Anlehnung an die 2007 überarbeiteten Richtlinien (engl. *Guidelines*) der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC)(6) lauten die Empfehlungen für die Einteilung der Blutdruckwerte nach Kategorien folgendermaßen:

Definitionen und Klassifikation des Blutdrucks (BP)
Blutdruckwerte (mmHg)

Kategorie	Systolisch		Diastolisch
optimal	120	und	80
normal	120 – 129	und/oder	80 – 84
Hoch normal	130 – 139	und/oder	85 – 89
Grad 1* Hypertonie	140 – 159	und/oder	90 – 99
Grad 2* Hypertonie	160 – 179	und/oder	100 – 109
Grad 3* Hypertonie	≥ 180	und/oder	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie**	≥ 140	und	< 90

*Grade 1,2 und 3 sprechen für leichte, mittel schwere und schwere Hypertonie. Diese Bezeichnungen wurden auf Grund der Ähnlichkeit zur Risikoeinstufung (kardiovaskuläres Risiko, Tab. 2, Seite 9) und Verwechslungsgefahr ausgelassen. **Die isolierte systolische Hypertonie sollte ähnlich der Hypertoniegrade 1-3 aufgeteilt und gehandhabt werden.

Tab. 1: Definitionen und Klassifikation der Blutdruckwerte. (6)

Der statistische Anstieg für kardiovaskuläre Endpunkte beginnt bereits bei 110-115 mmHg systolischen und 70-75 mmHg diastolischen Werten und nimmt kontinuierlich zu. Die Verteilung der Blutdruckwerte in der Bevölkerung entspricht einer Normalverteilung, daher kann die Einteilung in einzelne Kategorien mit fixen Werten in Frage gestellt werden, auch wenn sie eher als diagnostisches Hilfsmittel in der täglichen Routine gedacht ist. (6)

2.1.3 Epidemiologie und Prävalenz

Die Epidemiologie der arteriellen Hypertonie ist unterschiedlich und zeigt wie die durchschnittlichen Blutdruckniveaus selbst regionale Unterschiede. Während die Prävalenz in den USA im Mittel 28 % beträgt (24,8% der Frauen und 30,4% der Männer), finden sich im Schnitt bei 44% der Europäer (38,6% der Frauen und 49,7% der Männer) ein Blutdruck über der Grenze von 140/90 mmHg (*vgl.* Abbildung 1 und 2, Seite 8). Diese Daten stehen im auffallenden Gegensatz zur Prävalenz erhöhter BMI-Werte, die in den USA wesentlich höher ist. (31)

Daten zu den österreichischen Verhältnissen finden sich spärlich und lassen abschätzen, dass die gefundenen, durchschnittlichen Werte für Europa in etwa auch denen der österreichischen Bevölkerung entsprechen. Die österreichischen Daten variieren stark und basieren auf Screeningprogrammen und Bevölkerungssurveys und liegen zwischen 16,6% und 32,9% für Frauen und 21,8% und 47,4% für Männer. In einer Selbstbefragung zur subjektiven Gesundheit durch die Statistik Austria liegen die angegebenen Werte tiefer. (32,33)

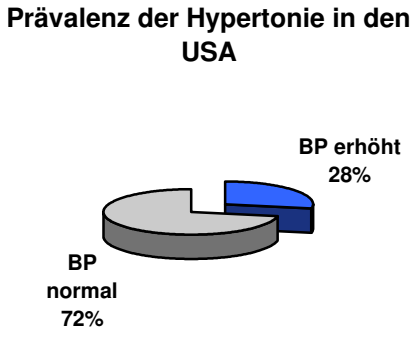

Abb. 1: Anteil der Bevölkerung mit einem Blutdruck über 140 mmHg systolisch. BP: Blutdruck. (31)

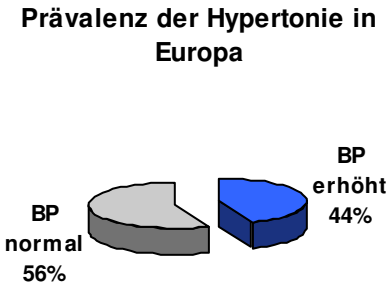

Abb. 2: Anteil der Bevölkerung mit einem Blutdruck über 140 mmHg systolisch. BP: Blutdruck. (31)

2.1.4 Totales vaskuläres Risiko

2003 herausgegebenen Guidelines für das Management von arterieller Hypertonie der ESH und ESC beschränken sich nicht mehr nur auf Blutdruckwerte und deren Behandlung, sondern beziehen auch mögliche, zusätzliche Faktoren, wie metabolisches Syndrom oder Diabetes mellitus, in die Risikoevaluierung mit ein. Die auf diese Weise entwickelten Risikoprofile entscheiden dann als *totales vaskuläres Risiko* über Diagnose und Behandlung der/des Patientin/en und geben eine optimale Hilfestellung in der Therapiefindung. Sie wurden auch in der 2007 überarbeiteten Version beibehalten.
Das Konzept geht davon aus, dass nur ein kleiner Teil der Betroffenen eine isolierte Blutdruckerhöhung aufweist und dass die überwiegende Mehrheit der PatientInnen einen oder mehrere zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren besitzt. Diese Risikofaktoren addieren einander zumeist in ihrer schädlichen Effekten nicht einfach, sondern potenzieren sich in ihrer Wirkung. (6)

	Blutdruck und kardiovaskuläres Risiko (in Kategorien)				
Andere Risikofaktoren	Normal	Hoch normal	Grad 1 HT	Grad 2 HT	Grad 3 HT
keine	-	-	+	++	+++
1 - 2	+	+	++	++	++++
3 oder mehr, MS, DM oder OD	++	+++	+++	+++	++++
CVD oder Nierenschaden	++++	++++	++++	++++	++++

HT: Hypertonie, CVD: Cardiovascular disease, MS: metabolisches Syndrom, DM: Diabetes Mellitus, OD: Organschaden.
Zusätzliches Risiko: (-) durchschnittlich, (+) niedrig, (++) moderat, (+++) hoch, (++++) sehr hoch beziehen sich auf das 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.

Tab. 2: Gliederung des kardiovaskulären Risikos. (6)

2.1.5 Physiologie des Blutdrucks

Grundsätzlich ist mit dem Blutdruck der Druck gemeint, den das fließende Blut auf eine Gefäßwand ausübt. Gemäß des Ohmschen Gesetzes ist der arterielle Blutdruck von zwei Größen abhängig und direkt proportional zu diesen (34,35):

- vom Herzzeitvolumen (HZV) oder engl. *cardiac output*
- vom systemischen vaskulären Widerstand oder engl. *systemic vascular resistance* (SVR)[6]

Durch die Herzaktion pumpt das Herz mit jedem Schlag ein gewisses Volumen Blut als Bolus in Richtung der arteriellen Gefäße, das bei seiner Passage kurzzeitig eine Erhöhung des Blutdrucks bewirkt und als systolischer Blutdruck messbar ist (engl. *systolic blood pressure*, SBP). Danach kommt es zum Absinken des Druckes bis kurz vor den nächsten Bolus und dieser Druck wird bekanntlich als diastolischer Blutdruck bezeichnet (engl. *diastolic blood pressure*, DBP). (34,35)

Über den simplen physikalischen Zusammenhang hinaus gibt es viele Systeme und Größen, die in die Blutdruckentstehung und –Regulation eingreifen, wobei die exakte Pathophysiologie dieser Mechanismen immer noch einige Fragen offen lässt. Der Blutdruck hängt statistisch gesehen von mehreren Faktoren ab, die Alter, Body-Mass-Index (BMI) und Serum-Cholesterin-Level inkludieren. Auch beide Geschlechter zeigen, wie bereits erwähnt (→ s. Kap. 2.1.3), Unterschiede. (5)

Außerdem wird angenommen, dass diätetische Einflüsse und physikalische Aktivität eine wichtige Rolle einnehmen und die Höhe des Blutdrucks mitbestimmen. In der Krankheitsprävention stellen sie interessante Alternativen zur medikamentösen Therapie dar und sind als Anhaltspunkte einer Lebensstiländerung zu verstehen. Hier zeigen Magnesium, Kalium, Kalzium, Ballaststoffe und Proteine eine inverse Korrelation zum Blutdrucklevel. Auch Vitamin D scheint einen positiven Effekt im Sinne einer Prävention vor Bluthochdruck zu besitzen. (3)

---

[6] *systemic vascular resistance* (SVR) wird in der Literatur auch als *total peripheral resistance* (TPR) bezeichnet. (34,35)

Dagegen haben Alkoholkonsum und eine hohe Natriumzufuhr generell fördernde Wirkung für die Entwicklung einer Hypertonie, auch wenn Alkohol, moderaten Genuss vorausgesetzt, paradoxerweise das Risiko für Koronare Herzkrankheit, Schlaganfall und plötzlichen Herztod senken kann. (3)

Der Blutdruck im menschlichen Körper wird durch mehrere neuro-humorale Systeme geregelt und an unterschiedliche Anforderungen angepasst. Hier sind lokale Barorezeptoren aufzulisten, die akute Änderungen im Blutdruckniveau messen können, daneben finden sich systemische Regelkreise, die Angriffspunkte der medikamentösen Therapie sind. Zu diesen Regelkreisen gehören unter anderem die Natriuretischen Peptide aus Gehirn und Atrium, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), das Kallikrein-Kinin-System, das adrenerge System und lokale humorale Faktoren wie Stickstoffmonoxid (NO), die eine Gefäßdilatation bewirken, und Gefäßkonstriktoren, wie zum Beispiel Endothelin. (34)

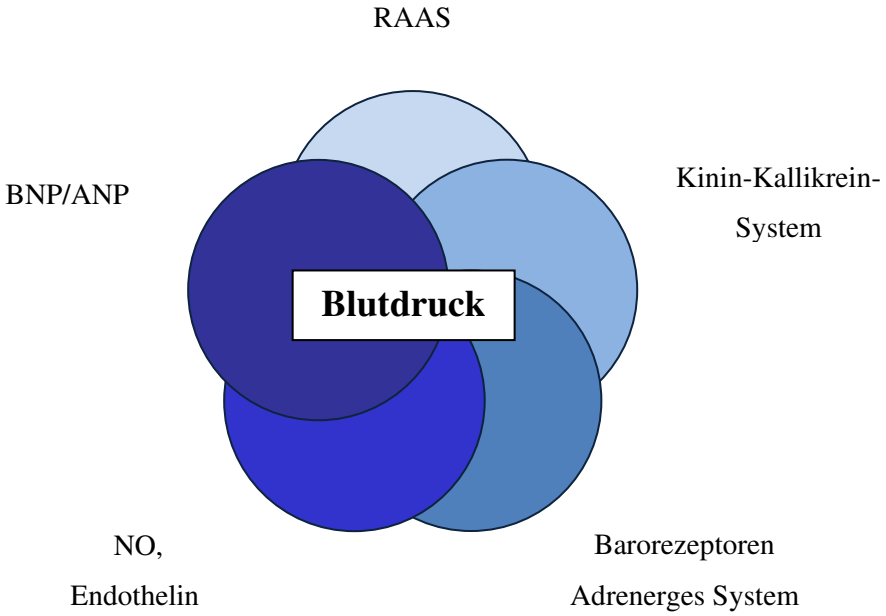

Abb. 3: Der systemische, arterielle Blutdruck als Effektor unterschiedlicher Regelkreise. Abbildung frei nach (34); BNP: b-type/brain natriuretic peptide, ANP: atrial natriuretic peptide, RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, NO: Stickstoffmonoxid.

Die ungleichen Systeme greifen unterschiedlich in einander und beziehen verschiedene Organe mit ein. Neben dem Gefäßsystem sind also zum Beispiel auch das Hirn, das Herz, die Nieren und Nebennieren beteiligt. (36)

2.1.5.1 Barorezeptoren

Die Barorezeptoren sind zugempfindliche Fasern, die vor allem im Aortenbogen und im Carotissinus lokalisiert sind. Sie leiten Reize über den vagalen Schenkel des *Nervus glossopharyngeus* zum *Nucleus tractus solitarii* in die dorsale Medulla und danach weiter zum Hirnstamm. Daneben finden sich noch Rezeptoren im Herzen und in den Pulmonalgefäßen, die ihre Information über den *Nervus vagus* an dieselben Kerne im Hirnstamm projizieren und über die Schleife des Baroreflexes mit sympathischen und parasympathischen Nervenfasern im efferenten Schenkel verbunden sind. Diese Fasern führen dann zu den Effektorganen wie Herz, den glatten Muskelzellen der Blutgefäße oder Nieren. (37)

Die Barorezeptoren sind so in der Lage an zentralen Punkten des Gefäßsystems den Blutdruck zu messen und rasch auf eine Änderung im mittleren arteriellen Druck (engl. *mean arterial pressure*, MAP) zu reagieren. Vereinfacht dargestellt steuern sie dann über einen Mechanismus mit negativem Feedback die Höhe der Sympathikusaktivität und halten den MAP konstant. Fällt der Blutdruck gegebenenfalls ab, wird die Sympathikusaktivität reflektorisch erhöht und Herzminutenvolumen und Widerstand der peripheren arteriellen Gefäße (SVR) gesteigert. Der Blutdruck normalisiert sich schließlich. Bei Blutdruckerhöhung nehmen umgekehrt die Sympathikusaktivität zusammen mit HZV und SVR schließlich ab, wodurch sich auch wiederum das Blutdruckniveau in der Folge normalisiert. (37)

Die Barorezeptoren sind deshalb Gegenstand der aktuellen Forschung, weil vermutet wird, dass sie über den pathologischen Wegs des ‚*Baroreceptor Resetting*' pathologisch erhöhte Blutdruckwerte auf ihrem hohen Niveau halten. (37)

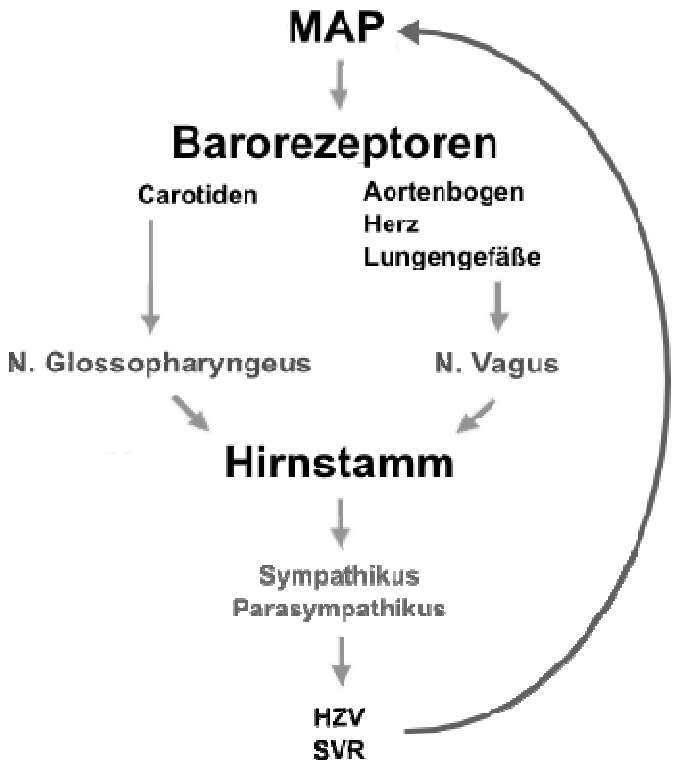

Abb. 4: Reflexbogen des Barorezeptorstellreflex. (34)
MAP: mittlerer arterieller Druck, N: Nervus, HZV: Herzzeitvolumen, SVR: systemischer vaskulärer Widerstand.

2.1.5.2 Adrenerges System

Das adrenerge System wurde als efferenter Teil des Baroreflexbogens bereits kurz angeschnitten. Es ist Teil des Sympathikus und damit des vegetativen Nervensystems. Das adrenerge System steuert die Gefäßmuskulatur und damit den Gefäßwiderstand, daneben auch Chronotropie, sowie Inotropie des Herzens durch das Ausschütten von Katecholaminen. Diese stammen sowohl aus den sympathischen Nervenendigungen als auch aus dem Nebennierenmark. Die beiden wichtigsten endogenen Katecholamine sind Adrenalin und Noradrenalin und ihre Wirkungen werden durch unterschiedliche Rezeptortypen und Subtypen moduliert. Zusätzlich variiert die Präsenz und Verteilung der Rezeptoren, sodass die Effekte auf die Blutdruckregulation mannigfaltig sind. (38)

Neben dem Input aus den zentralen Barorezeptoren über die Änderungen des MAP wird die Sympathikusaktivität noch durch eine Vielzahl an peripheren Baro- und

Chemorezeptoren und durch das zentrale Nervensystem beeinflusst. So spielen auch Schlaf und Schlafentzug, Schmerz, Stress oder Temperaturänderungen eine signifikante Rolle und sollten als Einflussgrößen in Betracht gezogen werden. (39)

2.1.5.3 BNP, ANP

Brain natriuretic peptide (BNP) und atrial natriuretic peptide (ANP) sind zwei Vertreter der Familie der natriuretischen Peptide. Sie sind ebenfalls Beteiligte in der Homöostase des kardiovaskulären Systems und regulieren Gefäßtonus, Blutvolumen, Gefäßpermeabilität und kardiale Hypertrophie. (40)
Sowohl BNP als auch ANP werden neben verschiedenen Geweben vorwiegend in kardialen Geweben abgegeben mit einer gewissen Tendenz von BNP für die Ventrikel und von ANP für die Vorhöfe. Die Expression der nötigen Gene und die Sekretion beginnen relativ schnell nach einer Dehnung der kardialen Myozyten durch erhöhtes, venöses Volumen oder einer Steigerung des arteriellen Drucks. Sie werden so in der Medizin auch als Marker für kardiales Versagen und für pulmonale arterielle Hypertonie eingesetzt und können im klinischen Alltag zur Differentialdiagnose einer kardialen oder pulmonalen Dyspnoe hilfreich sein. (40)

2.1.5.4 NO, Endothelin

Stickstoffmonoxid (NO) wird von der *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) produziert und ist ein potenter Vasodilatator, der das Lumen eines Gefäßes demnach erweitert. Das Molekül besitzt außerdem die Fähigkeit als Prohibitor die Plättchenaggregation und Leukozytenadhäsion an die Gefäßwand zu stoppen und als Mediator für die Angiogenese zu fungieren. NO wird von den Endothelzellen in die Umgebung abgegeben und wirkt auf die glatten Muskelzellen der Gefäßwand. NO spielt eine wichtige Rolle vor allem in der Pathogenese der CVD und über die induzierbare NOS (iNOS) in der Entstehung des septischen Schocks mit massivem Blutdruckabfall. (41)

Im Gegensatz dazu ist Endothelin der stärkste aktuell bekannte Vasokonstriktor, der das Lumen eines Gefäßes verengt. Die Regulation des Endothelin basiert vor allem auf dem Level der Genexpression und scheint über eine komplexe Interaktion mit dem System des NO zu verfügen. (42,43)

2.1.5.5 Kallikrein-Kinin-System

Das Kallikrein-Kinin-System (KKS) umfasst Kallikreine (Kinin-bildende Enzyme), zirkulierende Kininogene (Substrate), Kinine (vasoaktive Peptide), Kininasen (Kinin-spaltende Enzyme) und Kinin-Rezeptoren. (36)

Es gibt 15 verschiedene Gewebe-Kallikreine (engl. *tissue kallikreines*), die zur Familie der Serinproteasen gehören und als KLK1 bis KLK15 bezeichnet werden. Ihre Proteinprodukte heißen hK1 bis hK15, wobei nur hK1 als Kininogenase für die Bildung von Bradykinin (BK) und Lys-Bradykinin (lys-BK oder Kallidin) verantwortlich ist. hK1 findet sich unter anderem auch in der Gefäßwand und der Niere. (36)

Plasma-Kallikrein formiert Bradykinin im plasmatischen Teil des Blutes und unterscheidet sich von hK1 durch Molekulargewicht und immunologische Eigenschaften.

Die Kinine im Blut werden sehr schnell durch Kininasen abgebaut, von denen das Angiotensin-Converting Enzym (ACE, auch Kininase II genannt) ein wichtiger Vertreter in der Blutdruckregulation ist und als Teil des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) auf den nächsten Seiten besprochen wird (→ s. Kap. 2.1.6). (36)

Die Kinine (Bradykinin und lys-Bradykinin) interagieren in erster Linie mit B_2-Rezeptoren. Nachdem Kininase-I-Typ-Carboxypeptidasen Bradykinin und lys-BK in [des-Arg9]BK and lys-[des-Arg10]BK aufspalten können Kinine auch mit dem B_1-Rezeptor in Wechselwirkung treten. Sie wirken über G-Proteine auf die eNOS (→ s. Kap. 2.1.5.4) der Endothelzellen. Das dadurch produzierte NO ist, wie bereits erwähnt, ein endogener Vasodilatator. Zusätzlich stimulieren sie die Produktion von Prostaglandin I_2 (Prostacyclin), das dann über andere Signalwege auch auf die glatten Muskelzellen der Gefäßwand wirkt und darüber hinaus die Erweiterung der Blutgefäße unterstützt. (36)

Die Kininrezeptoren können Heterodimere mit dem Angiotensin II-Rezeptor (AT_1) bilden und könnten damit Einfluss auf die Blutdruckregulation haben, nachdem sie funktionelle Antagonisten sind. Das Kallikrein-Kinin-System steht in einer engen Verbindung zum RAAS und scheint neben vasoaktiven Effekten ebenfalls eine physiologische Beziehung zur Diurese und Natriurese zu besitzen. (36)

2.1.6 Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Das Renin-Angiotensin-System (RAS) wurde schon 1961 mit dem Aldosteron verknüpft, nachdem man nephrektomierte und hypophysektomierte Mischlingshunde untersucht hatte. (44) Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), in Teilen der Literatur ohne Fokus auf Aldosteron bisweilen auch RAS genannt, beinhaltet eine Reihe von Enzym- und Substratkaskaden und ist ein zentrales Element der Blutdruckregulation. Es ist maßgeblich an der Entstehung von arteriellem Bluthochdruck, Arteriosklerose, Herzinsuffizienz, Diabetes Mellitus Typ 2 und Nierenerkrankungen beteiligt und stellt einen guten Angriffspunkt in der medikamentösen Therapie dar. (45)

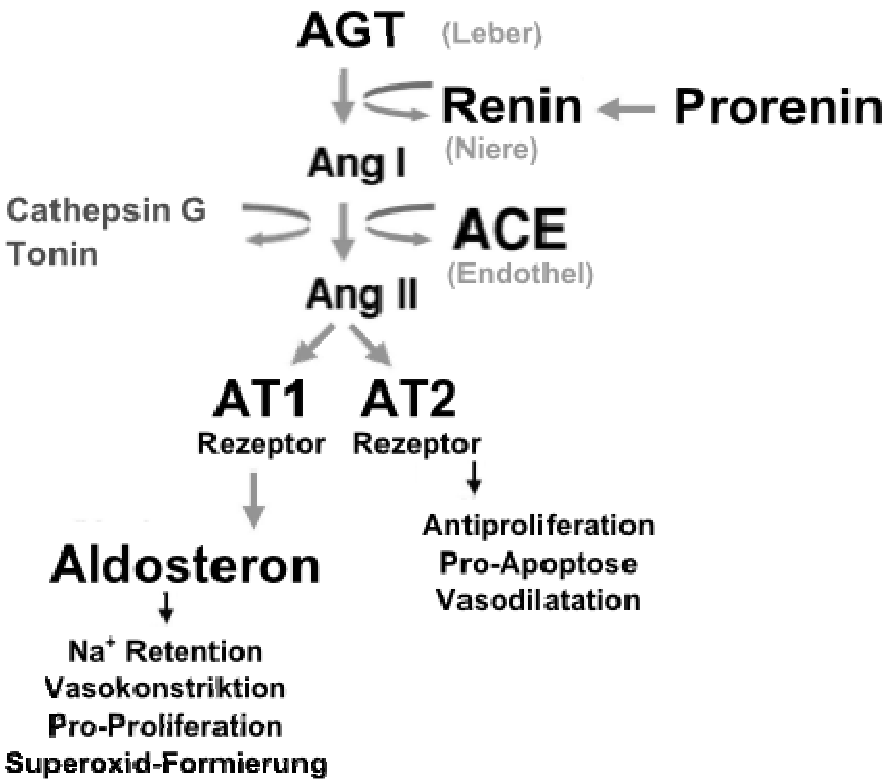

Abb. 5: Schema des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. (45,46)
AGT: Angiotensinogen; Ang I/II: Angiotensin I/II; ACE: *angiotensin converting enzyme*; AT1/AT2: Angiotensin II Rezeptor Typ1/Typ2.

Der erste und auch die Geschwindigkeit limitierende Schritt in der Enzymkaskade des RAAS ist die Konvertierung von Angiotensinogen (AGT) zu Angiotensin I (ANG I) durch Renin. Angiotensinogen wird hauptsächlich konstitutiv in der Leber gebildet (47), den Untersuchungen an Ratten zufolge daneben noch in der Aorta, im Verdauungstrakt, in den

Vorhöfen, Nieren, Nebennieren, Gehirn und Lunge und schließlich an das Blut abgegeben. (48) Interessanterweise korreliert die Höhe des Angiotensinogen-Spiegels im Blut mit dem Blutdruck eines Menschen (49) und verschiedene Polymorphismen des AGT Gens zeigen Assoziationen mit unterschiedlichen Formen der Hypertonie. (50)

Renin ist eine Aspartatprotease und wird von den Zellen des juxtaglomärulären Apparates in den Nieren synthetisiert. Das Enzym spaltet die Leu10-Val11 Bindung des Angiotensinogen hydrolytisch und produziert so spezifisch nur das Decapeptid Angiotensin I. Die Konzentration des Plasma AGT liegt im mikromolaren Bereich, die des ANG I noch etwa 5000fach darunter. Das AGT in Plasma und der Extrazellulärflüssigkeit wirkt als Susbtrat-Reservoir für Renin und bietet Spielraum für schnelle Adaptationsvorgänge der Blutdruckregulation. Die Konzentration des Plasma AGT scheint sich bei kurzzeitigen Regulationsvorgängen des RAAS nur unmerklich zu ändern. (45,47,51)

Anschließend wird das Decapeptid Angiotensin I durch das Angiotensin-konvertierende-Enzym (engl. *angiotensin-converting-enzyme*, ACE) zum Octapeptid Angiotensin II (ANG II) formiert. Das ACE ist im Endothel und anderen Geweben lokalisiert. Daneben katalysiert das Enzym noch andere Substrate, wie Substanz P oder Bradykinin (→ s. Kap. 2.1.5.5). (45,51,52)
Außerdem kann ANG II auch durch alternative, ACE-unabhängige Wege erzeugt werden. ANG I kann zusätzlich durch andere Enzyme, wie Gewebespezifischer Plasminogenaktivator (engl. *tissue-type plasminogen activator*), Cathepsin G und Tonin zu ANG II konvertiert werden, wobei Chymase auch die Umwandlung von ANG I zu ANG II fördern kann. (45,51,52)
Angiotensin II bindet spezifisch an Rezeptoren der Zellmembran. Beim Menschen wirkt das Peptid hauptsächlich über den Angiotensin II Rezeptortyp 1 (AT_1 oder ATR1) und Angiotensin II Rezeptortyp 2 (AT_2 oder ATR2), die sich in ihrer Verteilung in verschiedenen Geweben heterogen zeigen. (45,51,52)

Der AT_1-Rezeptor (ATR1) besteht aus sieben Membran durchspannenden Domänen, ist an ein Guanosin-Triphosphat bindendes Protein gekoppelt und gehört somit zur Superfamilie der G-Protein gekoppelten Rezeptoren. Der Signalweg beinhaltet unterschiedliche Effektorsysteme und G-Proteine, die Phospholipasen A_2, C und D, Adenylcyklasen,

Inositolphosphate und Kalziumkanäle vom L- und T-Typ aktivieren. Die zelluläre Antwort auf die Aktivierung des AT_1-Rezeptors beinhaltet eine direkte Kontraktion der glatten Muskelzellen. Zusätzlich fördern die intrazellulären Signalwege die Synthese adrenaler Steroide und die Abgabe von Aldosteron, sowie eine Vasopressin-Sekretion. Daneben werden Nervenzellen zur Aktivierung und Zellen des Bindegewebes zum Wachstum und zur Proliferation angeregt. (52-54)

Der AT_2-Rezeptor (ATR2) hingegen scheint Proteinphosphatasen, das NO-System, die Prostacyclin-Generierung und die Phospholipase A_2 zu aktivieren. Der Rezeptor inhibiert das Zellwachstum und stimuliert unter bestimmten Bedingungen die Apoptose und wird vor allem in der Fetalzeit und bei Geweberegeneration vermehrt exprimiert. (53,55)

Das Steroidhormon Aldosteron wird von den Glomerulosazellen der Nebennierenrinde abgegeben, bzw. dort synthetisiert, und reguliert grundlegend den Ionenhaushalt von Natrium und Kalium. Die Effekte werden an den Epithelzellen des distalen Tubulus bewirkt, der in den Nephronen der Nieren gelegen ist. Aldosteron fördert die Natriumrückresorption sowie die Kalium- und H^+-Ausscheidung. Durch seine Effekte auf den Natriumhaushalt zeigt es auch dramatische Wirkungen auf Extrazellulärvolumen und Blutdruck. Zusätzlich wirkt es direkt auf das Herz und das Gefäßsystem worauf im Kapitel Aldosteron (→ s. Kap. 2.3) noch näher eingegangen wird. (55,56)
AT_1-Rezeptoren sind sehr präsent an der Membran der Glomerulosazellen und in einer hohen Dichte vorhanden. Weil die biologische Antwort nach dem Gesetz der Massenaktivierung mit der Dichte der Rezeptoren korreliert, reichen bereits kleine Mengen eines Agonisten aus, um die maximale biologische Reaktion zu erreichen. Wegen der hohen Anzahl an AT_1-Rezeptoren fällt die Antwort der Aldosteronausschüttung durch Angiotensin II weit größer aus als bei anderen Stimuli, wie zum Beispiel Kalium selbst, und macht Angiotensin II zu einem der wichtigsten und potentesten Aktivator der Aldosteronfreisetzung. (55,56)

2.1.6.1 Geschlechterspezifische Unterschiede im RAAS

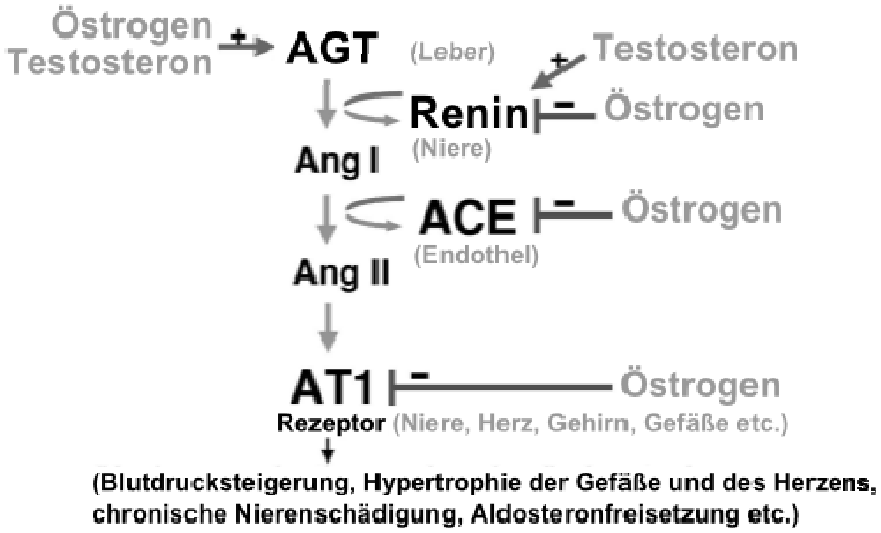

Abb. 6: Das Diagramm zeigt die Enzymkaskade des RAS bis zum AT1-Rezeptor zusammen mit den aktivierenden (+) und inhibierenden (-) Einflüssen von Östrogen und Testosteron. AGT: Angiotensinogen; Ang I,II: Angiotensin I,II; ACE: *angiotensin-converting-enzyme*; AT1: Angiotensin I. (46)

Tiermodelle, Bevölkerungssurveys (→ s. Kap. 2.1.3) und klinische Untersuchungen lassen vermuten, dass sowohl die plasmatischen, als auch die geweblichen Teile des RAAS verschieden durch das Geschlecht eines Menschen beeinflusst sind. Das Thema wird durch die unterschiedlichen und gegenteiligen Effekte von Östrogen erschwert, zumal es zwar die Angiotensinogenproduktion bei oraler Östrogeneinnahme steigert, Renin, ACE und AT_1-Rezeptor jedoch herunter reguliert. In experimentellen Studien scheint es das RAAS in der Gesamtheit ein wenig zu unterdrücken, in der klinischen Situation könnte sich die Situation aber komplexer darstellen. (46,57)

Testosteron zeigt einen augenscheinlicheren Einfluss auf das RAAS und aktiviert es an mehreren Stellen in der Kaskade. Es erhöht die Reninaktivität bei kastrierten Ratten und korreliert mit ihr nach der schrittweisen Administration von Testosteron. Bei den Versuchstieren liegt außerdem eine erhöhte Synthese von Angiotensinogen vor, die diese erhöhte Reninaktivität erklären kann. (46,57)

Generell werden die meisten experimentellen Daten über arteriellen Hypertonus aus Studien mit Männern erhoben, viele haben die gewonnenen Ergebnisse nicht nach Unterschieden im Geschlecht untersucht. Zum Beispiel lassen Berichte vermuten, dass

Frauen seltener auf die den Blutdruck senkenden Wirkungen von Therapien mit ACE-Hemmern, wie Lisinopril, etc., ansprechen und dass der kardiovaskuläre Vorteil für Patientinnen bei vergleichbarer Therapie weniger stark ausgeprägt sein könnte. (46,57)

2.1.7 Ätiologie und Diagnostik der arteriellen Hypertonie

Im Bezug auf die Ätiologie kann man die arterielle Hypertonie in primäre und sekundäre Formen unterteilen. Primärer Hypertonus, auch essentieller oder idiopathischer Hypertonus genannt, ist definiert als Bluthochdruck (→ s. Kap. 2.1.1), der keine erkennbare, sekundäre Ursache besitzt. Die essentielle Hypertonie (EH) ist ein Bild einer Krankheit mit heterogener Pathogenese und beinhaltet ein Sammelsurium zugrunde liegender Pathomechanismen. Sie bildet den größten Anteil der BluthochdruckpatientInnen und wird in der täglichen, klinischen Routine oftmals als Diagnose vorweggenommen, ohne dass auf sekundäre Hypertonieformen abgeklärt wurde. (58,59)

Mit dem Vorliegen einer therapieresistenten Hypertonie oder bei mäßigem Therapieerfolg nach Therapieeinleitung sollte aber das Vorliegen von sekundären Ursachen in Betracht gezogen und weitere, diagnostische Schritte erwogen werden. Die sekundären Ursachen sind häufig endokriner Natur (→ s. Kap. 2.2) und haben daher zum Teil verschiedene Therapieansätze. (6)

Zu den sekundären Ursachen der Hypertonie zählen vor allem (6,58):

- Nierenparenchymerkrankungen
- Nierenarterienerkrankungen
- Hyperaldosteronismus
- Phäochromozytom
- Cushing-Syndrom
- Schlafapnoe
- Hyper- und Hypothyreose
- Aortenisthmusstenose

Die allgemeine Diagnostik der Hypertonie zielt vor allem darauf ab 1.) die Höhe des Blutdrucks zu definieren 2.) Hinweise für sekundäre Ursachen zu identifizieren und 3.) das totale kardiovaskuläre Risiko aus Endorganschaden, Begleiterkrankungen und anderen Risikofaktoren (→ s. Kap.**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**) zu bestimmen, um später eine adäquate Therapie bereitstellen zu können. (6)

Das diagnostische Prozedere besteht aus wiederholten Blutdruckmessungen, Anamnese, der medizinisch relevanten Vorgeschichte der/des Patientin/en, klinischer Untersuchung und Labor. Die klinische Untersuchung fokussiert vor allem auf Zeichen des Endorganschadens, gibt Hinweise für eine sekundäre Form der Hypertonie und identifiziert andere Risikofaktoren. Dabei ist auf Kardiomegalie, auf abdominale (renovaskuläre) Geräusche, periphere und zentrale Pulse, Fundoskopie, Zeichen der Haut und den Habitus zu achten. (6,58)
Das Basislabor umfasst primär Plasmalipide und Cholesterinwerte, Nüchternblutzucker, Kalium- und Kreatininspiegel, Harnsäurewerte, Hämoglobin und Hämatokrit. Außerdem werden auch Elektrokardiogramm und Urinanalyse angefertigt. (6,58)
Die erweiterten Untersuchungen für sekundäre Ätiologien werden bei Hinweisen in der Anamnese, Familiengeschichte oder aufgrund bestimmter klinischer Beobachtungen durchgeführt. Diese angesprochenen Abklärungen auf sekundäre Hypertonie beinhalten wahlweise das Messen der Spiegel von Renin, Aldosteron, Kortikosteroiden, Katecholaminen im Plasma und Urin, Angiografien, renalem und adrenalem Ultraschall, Computerassistierte Tomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT). (6,58)

Sekundäre Formen der Hypertonie wurden in ihrer Anteilsmäßigkeit bis jetzt unterschätzt und scheinen eine höhere Prävalenz zu besitzen als bisher angenommen. (6,58)

2.1.7.1 Essentielle Hypertonie

Wie bereits erwähnt, stellt die essentielle Hypertonie (engl. *essential Hypertension*, EH) keine einheitliche Gruppe an Ätiologien dar. Die genauen Pathomechanismen sind bislang in vielen Aspekten unbekannt und auch eine zufrieden stellende Einteilung lässt noch auf sich warten. Neben den bereits anführten Faktoren und Risikoverhaltensweisen (→ s. Kap. 2.1.5) gibt es auch Hinweise, dass erhöhte Blutdruckwerte mit mehreren monogenetischen Variationen zusammenhängen. Vielfach sind sie an Gene geknüpft, die über- oder unterexprimiert sind und in unbekannter Weise in die Blutdruckregulation eingreifen. In der einschlägigen Literatur existiert eine Vielzahl an Studien und Hinweisen, allerdings ist die Anzahl der Phänotypen groß und die Effekte der einzelnen Gene oft vergleichsweise klein, sodass geplante Studiendesigns und statistische Methoden oft an ihre Grenzen stoßen. (59,60)

Neben vielen anderen sind vor allem Variationen von sechs Genen im Fokus der Wissenschaft, die maßgeblich an der Entstehung einzelner Formen der essentiellen Hypertonie mitwirken dürften: Zu den Produkten dieser Gene zählen das ACE, Angiotensinogen, Alpha-Adducin, der Beta-2-Rezeptor, die G-Protein Beta-3-Subunit und die Beta-Subunit des epithelialen Natriumkanals. (59,60)

2.2 Endokrine Ursachen des arteriellen Hypertonus

Unter sekundärem Hypertonus versteht man allgemein einen Bluthochdruck über die bereits beschriebene Grenze von 140/90 mmHg der durch spezifische Ursachen bedingt ist. Er kann dann angenommen werden, wenn sich bei einer/m Patientin/en plötzlich hohe Blutdruckwerte einstellen oder bereits erhöhte Werte weiter ansteigen. Auch ein schlechtes Ansprechen auf eine begonnene, antihypertensive Therapie oder ein Kontrollverlust eines bereits medikamentös eingestellten Hypertonikers können Hinweise auf sekundäre Ursachen sein. (6,58,61)
Neben Erkrankungen des Nierenparenchyms, der versorgenden Nierenarterie, einer Aortenisthmusstenose oder neben einem obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndrom sind vor allem endokrine Ursachen für die sekundären Formen der arteriellen Hypertonie verantwortlich. (6,58,61)
Zu den sekundären endokrinen Ursachen gehören hauptsächlich (62):

- (Hyper-)Aldosteronismus
- Phäochromozytom
- Cushing Syndrom
- Hyperparathyreoidismus

Generell nimmt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer sekundären Form der Hypertonie mit dem Alter zu. Sie ist vor allem durch die Erkrankungen des Nierenparenchyms (z.B. durch Diabetes Mellitus) und der Nierenarterien (z.B. durch Arteriosklerose) zu begründen. Auch der Anteil an PatientInnen mit (primärem) Aldosteronismus ist größer als bisher angenommen und zählt insgesamt zu den häufigsten sekundären Ursachen des arteriellen Hypertonus. Phäochromozytom, Cushing Syndrom, Hyper- und Hypothyreose sowie Hyperparathyreoidismus treten allesamt seltener auf. (62-64)

2.2.1 Phäochromozytom

Das Phäochromozytom (engl. *Pheochromocytoma*) ist ein Tumor neuroektodermalen Ursprungs, der Unmengen an Katecholaminen und anderen physiologisch aktiven Peptiden produziert. Der Anteil des Phäochromozytoms bei HochdruckpatientInnen liegt bei 0,1 bis 0,6 Prozent. Die klinische Präsentation ist unterschiedlich und zeichnet sich durch andauernde, hohe Blutdruckwerte aus, die ihrerseits außerdem noch mit einer großen Variabilität einhergehen und einen weiteren, unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse zusätzlich zum Bluthochdruck darstellen. (61,62)
Die PatientInnen leiden an Kopfschmerzen, exzessiven Schweißausbrüchen und Palpitationen. Zusätzlich stellen sich oft noch ein Gefühl der Angst, Panik und Gewichtsverlust ein, bei einer Blutdruckkrise auch noch Schwindel, eine epileptische Aura, Übelkeit, Erbrechen, Sehstörungen und Rötung der Gesichtshaut. (61,62)
Zur Diagnostik des Phäochromozytoms gehört die biochemische Evaluation von Katecholaminen in Plasma und Urin sowie von Metanephrinen und Vanillinmandelsäure im Urin. Die Werte sind zum Teil exorbitant erhöht und unterscheiden sich wesentlich von falsch-positiven Testergebnissen bei lediglich geringer Erhöhung dieser Werte. Laborergebnisse mit Werten, die nicht signifikant erhöht sind, werden schließlich mit dem Clonidin-Hemmtest überprüft. Normalerweise hemmt Clonidin die Ausschüttung von Katecholaminen aus dem sympathischen Nervensystem und führt zu einer Senkung des Plasmaspiegels. Da das Phäochromozytom jedoch nicht Teil des sympathischen Regelkreises ist und autonom agiert, bleiben die Katecholaminspiegel auf annähernd gleichem Level. Der Tumor kann schließlich mittels Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT) oder 123-I-metaiodobenzylguanidine-Scan lokalisiert werden. (61,62)
Die Chirurgische Therapie der PatientInnen darf nur unter medikamentöser Vorbereitung mit Alpha- und Beta-Rezeptor-Blockern erfolgen, da es durch Manipulation am Tumor zu unkontrollierbaren Ausschüttung von restlichen Katecholaminen und zu unvorhersehbaren Komplikationen kommen kann. (61,62)

2.2.2 Cushing-Syndrom

Das Cushing-Syndrom (engl. *Cushing's Syndrome*) kann ungeachtet einer iatrogenen Manipulation in ACTH-abhängige und ACTH-unabhängige Formen eingeteilt werden. ACTH-abhängig (ACTH = Adrenokortikotropes Hormon, engl. *adrenocorticotropic hormone*) beschreibt dabei den physiologischen Regelkreis und weist auf eine Überstimulation der Kortikosteroidproduktion (z.B. Cortisol) in der Nebennierenrinde durch ACTH hin. Das ACTH wird in über 80% der Fälle von einem Adenom der Hirnanhangdrüse (im eigentlichen Sinn der so genannte Morbus Cushing, engl. *Cushing's disease*) gebildet, daneben kann es ektop noch von verschiedenen endokrin aktiven Tumoren ausgeschüttet werden. (61,62)
ACTH-unabhängige Formen des Cushing-Syndroms sind direkt auf eine Überstimulation der nichtselektiven Mineralkortikoidrezeptoren durch Cortisol zurück zu führen, das durch ein Adenom, ein Karzinom oder eine Hyperplasie der Nebenniere im Exzess ausgeschüttet wird. (61,62)
70 bis 90 Prozent der PatientInnen weisen eine Hypertonie auf, die allgemeine Prävalenz ist kleiner als 0,1% der Gesamtbevölkerung und das Cushing-Syndrom somit allgemein eine seltene Ursache für eine arterielle Hypertonie. (61,62)
Das Cushing-Syndrom wird grundsätzlich operativ durch Entfernung etwaiger Tumore behandelt und nur in Ausnamhefällen medikamentös therapiert. (61,62)

2.2.3 Hyperparathyreoidismus

Das PTH ist, wie bereits aufgeführt (→ s. Kap. 1), eine unabhängige, positiv prädiktive Variable für Bluthochdruck bei Männern. Ein kausaler Zusammenhang ist bis jetzt jedoch noch nicht eindeutig bestätigt. (13,65)
Hyperparathyreoidismus zeichnet sich durch eine Überaktivität der Nebenschilddrüsen aus, die entweder direkt von einem intrinsischen Defekt der Drüsen (z.B. von einem Adenom, primärer Hyperparathyreoidismus, PHPT) ausgehen oder als physiologische Reaktion auf einen niedrigen Kalziumspiegel folgen (sekundärer Hyperparathyreoidismus, → mehr dazu → s. Kap. 2.4). (9,58)

PHPT selbst ist nicht zwingend mit einer arteriellen Hypertonie vergesellschaftet. Generell scheint jedoch der Anteil an PatientInnen mit Hypertonus in dieser Gruppe im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht zu sein. (66-68) Nach Parathyreoidektomie normalisiert sich die hypertensive Lage bei PatienInnen mit PHPT schließlich. (66,69)

2.2.4 Hyperaldosteronismus

Hyperaldosteronismus ist eine Erkrankung, die durch eine Überproduktion von Aldosteron (→ s. Kap. 2.3) mit konsekutiver Natriumretention und Kaliumverlusten gekennzeichnet ist und mit Hypertonie einhergeht. (70) Diese Entität wurde das erste Mal von Conn JW. (71) beschrieben, der sie in primären Aldosteronismus (engl. *primary aldosteronism*, PA) und sekundären Aldosteronismus einteilte, je nachdem ob die plasmatischen Reninspiegel (→ s. Kap. 2.1.6) erniedrigt (PA) oder erhöht (sekundäre Form) sind.
Bei PA ist die Produktion von Aldosteron vom Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem abgekoppelt und nicht durch Natriumbelastung (engl. *sodium loading*) supprimierbar, wobei das RAAS über Feedbackmechanismen runterreguliert wird. PA wird hauptsächlich durch Aldosteron produzierende Adenome (engl. *aldosterone producing adenoma*, APA), einseitige oder beidseitige Nebennierenhyperplasie oder als seltenere Ursache durch einen Glucokortikoid-supprimierbaren Hyperaldosteronismus (engl. *Glucocorticoid remediable aldosteronism*, GRA) verursacht. (72)

2.2.4.1 Epidemiologie

Die Prävalenz des PA im Kollektiv der hypertensiven PatientInnen wird in der Literatur zwischen 9.5 und 13 % angegeben (63,64), wenn man die Sensitivität des Aldosteron-Renin-Quotient (ARR → s. Kap. 2.2.4.6) mit 93 % beachtet, liegt die Prävalenz zwischen 9.2 bis 15 %. (73) Der Anteil der PatientInnen mit PA steigt mit zunehmenden Grad der Hypertonie. (74) Davon entfallen 42.8 % auf einseitige Ätiologien (Gesamtprävalenz im Kollektiv 4.8%) und lassen sich der rechten oder linken Nebenniere zuordnen und 57.2 % auf den idiopathischen Hyperaldosteronismus (IHA). (7) Letztere Gruppe beinhaltet studienbedingt alle nicht einseitig lokalisierbaren Ätiologien für PA und inkludiert damit auch PatientInnen mit beidseitiger Nebennierenrindenhyperplasie. Eine Hypokaliämie ist

für die Diagnose nicht zwingend erforderlich und wird nur in 9 bis 37% der Fälle beobachtet. (75)

2.2.4.2 Ätiologie

Insgesamt wurden in den letzten Jahrzehnten sieben Ätiologien für PA beschrieben, von denen APA und IHA am häufigsten vorkommen. Eine weitere Ursache ist die unilaterale Hyperplasie oder auch primäre adrenale Hyperplasie (engl. *primary adrenal hyperplasia*, PAH), die durch mikronoduläre oder makronoduläre Hyperplasie der Zona glomerulosa überwiegend einer Nebenniere gekennzeichnet ist. Daneben existiert der familiäre Hyperaldosteronismus (engl. *familial hyperaldosteronism*, FH) in zwei Subtypen: FH Typ 1 und FH Typ 2. Typ 1 wird auch als GRA beschrieben, wird autosomal-dominant vererbt und zeigt hohe Spiegel an Hybrid-Steroiden (zum Beispiel 18-Hydroxycortisol and 18-Oxocortisol). Dieser Subtyp besitzt verschiedene Ausprägungsgrade und lässt sich durch exogene Glucokortikoide unterdrücken. Typ 2 wird als familiäre Häufung von APA, IHA oder beiden zusammengefasst. Aldosteron produzierende Karzinome der Nebenniere und ektope Adenome oder Karzinome sind selten. Neuere Untersuchungen legen auch noch das Vorhandensein eines FH Typ 3 nahe. (76)

Über die molekularen Ursachen des PA (→ s. Kap. 2.3) ist sowohl bei APA, als auch bei IHA wenig bekannt. Im Gegensatz zu APA ist die zugrunde liegende Ursache bei IHA nicht lokalisierbar und die Therapieansätze sind durch fehlendes Wissen über die Pathogenese begrenzt. (72) Im Bezug auf IHA diskutiert man eine veränderte Aldosteronhomöostase im Rahmen einer Fehlsteuerung zirkadian transkribierter Gene. (77) Dieser zirkadiane Rhythmus basiert auf so genannten *Cry*-Proteinen, die bestimmte Genprodukte supprimieren. Doi *et al*. (78) konnten zeigen, dass Knock-out Mäuse ohne entsprechende Unterdrückung dieser Genexpression (Cry-null Mäuse) einen Natrium-sensitiven Hypertonus und Hyperaldosteronismus aufweisen.
Einen dem IHA ähnlichen Phänotyp und PA konnte man außerdem durch Experimente mit Knockout-Mäusen im Bezug auf säureempfindliche Kaliumkanäle der TWIK-Subfamilie (engl. *TWIK-related acid sensitive*, TASK) erzeugen. (79) Nach Ausschalten von TASK-1 und TASK-3 Kaliumkanälen fehlt ein wichtiger Kaliumstrom aus den Zellen der Zona glomerulosa (ZG), sodass diese durch deutlichere Depolarisation auffallen und vermehrt therapierefraktär Aldosteron produzieren. (79)

Grimm *et al*. (80) beschreiben ein weiteres Model einer autonomen Hypersekretion von Aldosteron. Mäuse ohne Beta-1-Untereinheit (Gen: Kcnmb1; Protein: BK-β1) des großen Ca^{2+}-aktivierten Kaliumkanals. Entsprechende Versuchstiere zeigen einen dem IHA ähnlichen hypertensiven Status mit PA, der durch Kalium reiche Diät verstärkt wird. Der Kaliumkanal wird neben glatten Muskelzellen auch im für Aldosteron sensitiven Teil des distalen Tubulus der Niere exprimiert und fördert die Kaliumausscheidung in den Harn. Bei Kcnmb1-negativen Mäusen ist die Natrium-und Kaliumsekretion gestört, eine Volumenexpansion und Hypertonus sind die Folge. (77)
Neben diesen Mechanismen gibt es auch Hinweise, dass genetische Polymorphismen im Gen des CYP11B2 existieren, das für die *Aldosteronsynthase* codiert. Diese Polymorphismen könnten den Geschwindigkeit bestimmenden Schritt in der Synthese des Aldosteron beeinflussen. (81,82)

2.2.4.3 Pathogenese

Die Wirkungen eines Aldosteronexzesses lassen sich in kurz- und langfristige Effekte unterteilen. Die initiale Blutdrucksteigerung basiert auf einer Natrium- und Flüssigkeitsretention in den Epithelzellen des spätdistalen Tubulus und der Sammelrohre. Dazu fördert Aldosteron die Überexpression von Natriumkanälen in diesen Zellen über den zytoplasmatischen Kortikosteroidrezeptor. Der erhöhte Blutdruck bewirkt zusammen mit anderen natriuretischen Faktoren eine durch Druck gesteigerte Natriumausscheidung trotz des Aldosteronexzesses und eine nachfolgende Verringerung des primär erhöhten Flüssigkeitsvolumens. Die Blutdrucksteigerung hält schließlich durch einen erhöhten, peripheren Widerstand an, der ebenfalls durch Aldosteron beeinflusst wird. (81)
Dabei wird vermutet, dass die Sensitivität der Gefäßmuskulatur durch Aldosteron gegenüber Vasokonstriktoren erhöht wird. Kortikosteroide potenzieren die vasokonstriktorischen Effekte von Norepinephrin und Angiotensin II wahrscheinlich über eine Hochregulierung ihrer Rezeptoren und Steigerung der Rezeptordichte. (83)
Weiters führt Aldosteron direkt zu einer Erhöhung von cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) in glatten Muskelzellen über Kalzium abhängige Signalwege. (84) Dieser Effekt steht im direkten Zusamenhang mit der Kontraktion der Muskelzelle und kann nicht durch Inhibitoren der Transkription und Proteinsynthese blockiert werden und ist daher nicht genomisch. (84)

Es gibt Evidenz, dass Aldosteron nicht nur in der Nebenniere, sondern auch in Geweben des Herzens, der Gefäße und in Bindegeweben selbst zu einem kleinen Teil hergestellt wird und sehr wahrscheinlich parakrin aktiv ist. Diese lokalen Funktionen des Aldosteron könnten Teil der Pathogenese des PA sein und Gefäßtonus und –Struktur beeinflussen, wie auch für Reparaturmechanismen und Fibrose verantwortlich sein. (85)

2.2.4.4 Morphologie und Risiko

PatientInnen mit PA haben erhöhte Raten an kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität im Vergleich zu PatientInnen mit EH, die statistisch im Bezug auf Alter und Geschlecht angepasst wurden und denselben Grad der Blutdruckerhöhung aufweisen. (72)
Der Aldosteronüberschuss per se führt generell zu kardiovaskulärer und renaler Schädigung, die durch Entzündung, Remodelling und Fibrosierung unabhängig von ihrer Wirkung auf den Blutdruck charakterisiert ist. Im Bezug auf Marker von kardiovaskulären Krankheiten zeigen PatientInnen mit PA eine verbreiterte Intima-Media-Dicke der Karotiden, eine erhöhte Femoralpulsgeschwindigkeit und eine verminderte, endotheliale Gefäßfunktion. (86)
Tsioufis *et al*. (87) konnten zeigen, dass PatientInnen mit PA eine veränderte Architektur des linken Ventrikels und vergrößerte, relative Wandstärke und reduzierte, diastolische Funktion im Vergleich zu PatientInnen mit EH haben. Außerdem scheinen normotensive PatientInnen mit PA ebenfalls verdickte Wände im linken Ventrikel im Gegensatz zu normotensiven Vergleichspersonen ohne PA zu besitzen. (88) In der gleichen Studienpopulation konnten erhöhte, systemische Spiegel an IL-6 (Interleukin 6) als Zeichen inflammatorischer Effekte des Aldosteron gemessen werden, die unabhängig von erhöhtem Blutdruck waren. (89)
Rossi *et al*. (90) und Sechi *et al*. (91) konnten bei PatientInnen mit PA eine erhöhte Albuminausscheidung feststellen. Diese deutet auf eine allgemeine Hyperfiltration hin, wenn man die erhöhte Kreatinin-Clearance und den sonografisch verifizierten, verminderten Gefäßwiderstand in den Nierengefäßen (→ s. Kap. 2.2.4.3) bei PA mit einbezieht. (91)

Insgesamt besitzen PatientInnen mit PA ein erhöhtes Risiko für anhaltende Arrhythmien, cerebrovaskuläre Ereignisse und koronare Herzkrankheit (KHK), das über das Risiko eines erhöhten Blutdrucks bei EH hinausgeht. (92)

2.2.4.5 Screening und Fallfindung

Für die Fallfindung und das Erkennen von PA empfehlen Funder *et al*. (72) in erster Linie PatientInnenkollektive mit relativ hoher Prävalenz an PA zu untersuchen. Zu diesen Kollektiven zählen PatientInnen mit Hypertonie Grad 2 oder höher (→ s. Kap. 2.1.2), hypertensive PatientInnen mit spontaner Hypokaliämie nach Diuretikagabe und jene mit therapieresistenter Hypertonie. Therapieresistente Hypertonie ist definiert als arterielle Hypertonie mit SBP > 140 mmHg und DBP > 90 mmHg (entsprechend Hypertonie Grad 1) trotz antihypertensiver Therapie mit drei Medikamenten. Außerdem werden PatientInnen untersucht, die ein Inzidentalom[7] der Nebenniere aufweisen oder eine positive Familienanamnese bezüglich einer early-onset Hypertonie[8] oder frühen (< 40. Lebensjahr) cerebrovaskulären Zwischenfällen besitzen. (72)
Zur Untersuchung der angeführten Kollektive werden Plasmakonzentrationen von Aldosteron (engl. *plasma aldosterone concentration*, PAC) und der Plasma Renin Aktivität (engl. *plasma renin activity*, PRA) gemessen und der Aldosteron-Renin-Quotient berechnet. (93)

2.2.4.6 Die Quotienten ARR und AARR

Den aktuellen Leitlinien nach (72) wird der Aldosteron-Renin-Quotient (94) (ARQ, engl. *aldosterone-to-renin-ratio*, ARR) als Suchtest für PA verwendet. Der ARR wird berechnet aus dem Quotient der PAC (in ng/dL oder pmol/L) und der PRA (in ng/dL pro Stunde). (93)
Ein Vorteil des Quotienten ist, dass er schon frühzeitig Veränderungen aufzeigt, während die Spiegel von PAC und PRA noch im Normalbereich liegen. (94)

Die PRA wird durch radioimmunologische Messung der Spaltung von Angiotensinogen zu Angiotensin I (→ s. Kap. 2.1.6) bestimmt, die während *in vitro* Inkubation durch Plasma-Renin erfolgt. Diese Bestimmung weist eine geringe Möglichkeit der Standardisierung auf und ist in der methodischen Vergleichbarkeit eingeschränkt. Gründe dafür sind unter anderem, dass die Verarbeitung der Blutplasmaproben Unterschiede

[7] Definiert als zufällig im Rahmen anderer Untersuchungen entdeckte Raumforderung der Nebenniere (72)
[8] *early-onset hypertension*: Hypertonie vor dem 20. Lebensjahr (72)

zwischen einzelnen Laboratorien aufweist, sodass sie sich in Inkubationszeit, pH und Verdünnung unterscheiden können. Um diese Nachteile zu vermeiden und eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen, kann statt der PRA die aktive Reninkonzentration (engl. *active renin concentration*, ARC)[9] gemessen werden. Diese basiert auf monoklonalen Antikörpern gegen aktives Renin. (95,96)

Neben der verbesserten Vergleichbarkeit, als auch durch genauere Messgenauigkeit und einfachere Handhabung wurde die Bestimmung der PRA weitgehend durch die Messung der ARC abgelöst und die ARR in Zukunft wahrscheinlich fast überall durch den Aldosteron-Reninkonzentrations-Quotient (engl. *aldosterone to active renin ratio*, AARR)[10] ersetzt. (94)
Die Umrechnung von PRA zu ARC hängt von den verwendeten Assays ab. (72) PRA und ARC korrelieren sehr gut (97), auch ARR und AARR weisen eine sehr gute Korrelation auf, sodass ARR und AARR ohne Probleme miteinander verglichen werden können. (98)

Weder bei der ARR, noch bei der AARR gibt es einheitliche Grenzwerte, noch gibt es standardisierte Messungen oder einheitliche Protokolle. (72,94) Außerdem ist die Durchführung der Tests in vielen Studien nicht vollständig erfasst und die Testcharakteristiken sind nicht ersichtlich. (99) Der Einsatz der ARR und der AARR als geeignete Screeningmethode für PA ist daher trotz breiter Anerkennung nicht unumstritten. (100-102)

---

[9] Durch uneinheitliche Literatur auch *direct renin concentration*, DRC (72) oder *plasma renin concentration*, PRC (96)

[10] In der deutschen Literatur ARCQ (94), engl. *aldosterone to active renin ratio*, AARR (102); durch uneinheitliche Literatur auch PAC to ARC ratio (95) oder ARR_{ARC} (140))

2.2.4.7 Einflüsse auf die Quotienten

Die Bestimmung von PRA und in weiterer Folge der ARR ist durch die physiologischen Angiotensinogenspiegel limitiert. Zustände mit verminderten Werten von Angiotensinogen, wie zum Beispiel bei Leberzirrhose oder schwerer Herzinsuffizienz, führen zu einer Unterschätzung von PRA. Im Gegensatz dazu wird die PRA bei erhöhter Produktion von Angiotensinogen, zum Beispiel durch Östrogentherapie, überschätzt. (95)

Niereninsuffizienz, Schwangerschaft, Pseudohypoaldosteronismus Typ 2, renovaskulärer und maligner Hypertonus beeinträchtigen die Tests und sollten bei der Beurteilung berücksichtigt werden. (72)

Unter Einnahme von Beta-Blockern während der Diagnostik kommt es durch Suppression der Reninfreisetzung sowohl bei ARR, als auch bei AARR zu einer Erhöhung falsch-positiver Ergebnisse. ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker hingegen führen zu einer leichten Erhöhung von Renin und lassen die Quotienten sinken. Kalziumantagonisten und Alpharezeptorblocker führen zu keiner Änderung der Quotienten. (94)

Antihypertensiva	Aldosteron	Renin	ARQ
Betablocker	⟷	↓	↑
ACE-Hemmer			
AT-Rezeptor-Blocker	⟷ / ↓	⟷ / ↑	⟷ / ↓
Diuretika	↑	↑	⟷
Calciumantagonisten	⟷	⟷	⟷
Spironolacton	⟷ / ↑	↑	↓
Alphablocker			
Zentrale Alphaagonisten	⟷	⟷	⟷

Abb. 7: Einfluss antihypertensiver Medikamente auf Aldosteron, Renin und den Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ, im Text ARR). (94)

Daneben erhöhen auch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR, engl. *non-steroidal anti-inflammatory drug*, NSAID) die Rate falsch-positiver Ergebnisse. Reninblocker senken

PRA, heben die Werte von ARC jedoch an, sodass die Zahl falsch-positiver Ergebnisse bei ARR ansteigt, im Gegensatz dazu bei AARR zu einer Vermehrung falsch-negativer Zahlen kommt. (72)

Alle Veränderungen der Spiegel der Elektrolyte im Serum wirken sich auch auf ARR/AARR aus, sodass es bei Hypokaliämie und Natriumrestriktion zu einer Verminderung der Quotienten und vermehrt zu Falsch-Negativen kommt. Eine Belastung mit Kalium oder Natrium wirkt sich dagegen in einer Erhöhung falsch-positiver Quotienten aus, weil beide Elektrolyte gegenteilige Wirkungen auf Aldosteron- und Reninspiegel besitzen. (72)

Zusätzlich wird diskutiert, ob sich Alter, Zeitpunkt der Blutabnahme und Körperhaltung während der Diagnostik auf die Höhe der Quotienten auswirkt. (102)

2.3 Aldosteron

Aldosteron ist das letzte Hormon in der Kaskade des RAAS (→ s. Kap. 2.1.6) und das wichtigste Mineralokortikoid der Säugetiere. Es wird von den Zellen der Zona Glomerulosa (ZG) der Nebennierenrinde produziert, die den äußersten Rand der Rinde darstellen. Aldosteron entsteht als Steroidhormon aus Cholesterin und wird in einem ersten, den Geschwindigkeit bestimmenden Schritt der Steroidogenese über das steroidogenetische, akut regulatorische Protein (engl. *steroidogenetic acute regulatory protein*, StAR) in die innere Membran der Mitochondrien eingeschleust. (103)
Dort wird Cholesterin über die CYP11A1[11], einer Oxidase der Cytochrom-P450 Superfamilie, zu Pregnenolon konvertiert und in das Zytosol transferiert. Die 3-Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ II (3β-HSDII) wandelt das Steroid in Progesteron um, was in der Membran des endoplasmatischen Retikulums geschieht. Dort wird es durch CYP21A weiter zu 11-Deoxycorticosteron (DOC) hydroxyliert. Durch weitere 11β-Hydroxylierung, 18-Hydroxylierung und 18-Methyloxidation durch die Aldosteronsynthase (CYP11B2) entsteht Kortikosteron, dann 18-Hydroxycorticosteron und schließlich Aldosteron. (103)

2.3.1 Aktivatoren und Inhibitoren

Die Freisetzung von Aldosteron in das Blut wird als letzter Schritt im RAAS vor allem durch ANG II stimuliert, daneben kann es außerdem durch Kalium stimuliert werden. Andere Hormone spielen eine untergeordnete Rolle und haben nur *in vitro* einen nachweisbaren Effekt auf die Ausschüttung von Aldosteron. (103)
Die Inhibition erfolgt in erster Linie durch das ANP (→ s. Kap. 2.1.5.3), generell haben aber alle Hormone, die das RAAS beeinflussen, einen indirekten Effekt auf die Aldosteronfreisetzung. (55)

[11] Nomenklatur der Cytochrom P450-Enzyme: das Enzym heißt CYP11A1, der Genlocus ist *CYP11A1* (141)

2.3.1.1 Angiotensin II Rezeptoren

ANG II und sein Rezeptor sind die wichtigsten, physiologischen Regulatoren der Aldosteronfreisetzung, des Zellwachstums und der Proliferation der Zellen der ZG. Der Angiotensin-II-Rezeptor der Glomerulosazellen und anderer Zielgewebe ist ein membranständiger, heptahelikaler Rezeptor, der in verschiedene Subtypen eingeteilt wird. Die zwei Isoformen unterscheiden sich vor allem im Verteilungsmuster in den Geweben, in der Signalweitergabe und damit in ihren Effekten auf eine Zelle. (55)
Der Rezeptortyp 1 (ATR1, AT1-Rezeptor) ist die vorherrschende Form in den Glomerulosazellen und für die wichtigsten, physiologischen Wirkungen von ANG II verantwortlich. Der ATR1 bindet im Gegensatz zum ATR2 das Medikament Losartan und ist ein G-Protein gekoppelter Rezeptor (engl. *G protein-coupled receptor*). Im Gegensatz dazu ist der ATR2 sehr stark vom Zellwachstum abhängig und verfügt nicht über den gleichen Signalweg des Typ 1. Er wird vor allem in der Fetalzeit stark exprimiert und bleibt in bestimmten Geweben, wie denen der Nebenniere, auch danach auf einem bestimmten Level der Expression erhalten. Der genaue Signalweg ist noch nicht exakt erforscht, dennoch gibt es Evidenz dafür, dass er mit dem Signalweg des ATR1 interferiert und Teile seiner Signalkaskade inhibiert. Andere Isoformen des Angiotensin-II-Rezeptors spielen für die Glomerulosazellen nur eine untergeordnete Rolle. (53)

2.3.2 Signalwege

Der Signalweg des ATR1 führt zu einer intrazellulären Erhöhung von Kalzium in den Glomerulosazellen. Dazu bindet ANG II an den ATR1 an der Membran, der an ein $G_{q/11}$-Protein gekoppelt ist. Dieses aktiviert die Phospholipase C (PLC), die wiederum Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat zu Inositoltriphosphat (IP_3) und Diacylglycerol (DAG) hydrolysiert. (56)
IP_3 bewirkt eine Mobilisation von Ca^{2+} aus dem Endoplasmatischen Retikulum (ER) und einen extrazellulären Ca^{2+}-Einstrom, der sekundär über spannungsunabhängige CRAC-Kanäle (engl. *calcium release activated channel*) erfolgt. Über eine Depolarisation werden spannungsabhängige T- und L-Typ Kalziumkanäle aktiviert, die einen weiteren Kalziumeinstrom fördern. Auch eine extrazelluläre Erhöhung der K^+-Konzentration

bewirkt eine Depolarisation der Zellmembran und einen direkten Einstrom von Ca^{2+} in die Zelle, ohne Kalzium aus intrazellulären Speichern zu beziehen. (55)

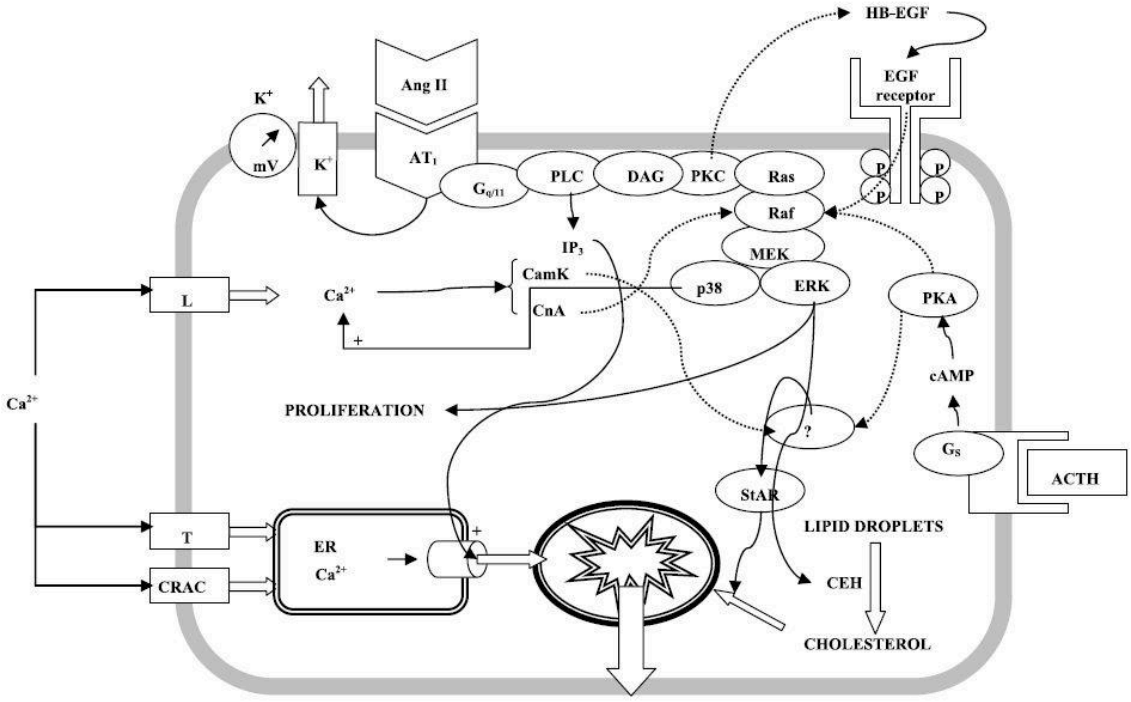

Abb. 8: Modell der Signalwege, Interaktionen und Regulationsmechanismen in den Glomerulosazellen der Nebennierenrinde. (56) Ang II: Angiotensin II; AT1: Angiotensin II Rezeptor Typ1; Gq/11: G-Protein; PLC: Phospholipase C; DAG: Diacylglycerol; IP3: Inositoltriphosphat; ER: Endoplasmatisches Retikulum; T/L: Spannungsabhängige Kalziumkanäle; CRAC: Spannungsunabhängiger Kalziumkanal; PKC: Proteinkinase C; Ras: G-Protein; Raf, MEK, ERK, p38: Signalweg der extracellular-signal-regulated Kinases, MAPK; Gs: G-Protein; ACTH: Adrenokortikotropes Hormon; cAMP: cyclisches Adenosinmonophosphat; PKA: Proteinkinase A; StAR: steroidogenetic acute regulatory protein.

Als zweites Produkt der PLC entsteht DAG, das wiederum die Proteinkinase C (PKC) aktiviert. Die PKC besteht aus einer Vielzahl von Isoenzymen, die verschiedene Substrate besitzen. Diese phosphorylieren und aktivieren damit verschiedene mitogen-aktivierte Proteinkinasen (engl. *mitogen-activated protein kinases*, MAPKs), deren Funktion und Regulation in der Mehrzahl der Lebewesen im Laufe der Evolution hoch konserviert ist. Die Signalweitergabe erfolgt zuerst über ein G-Protein (Ras), das die Kinase Raf aus dem Zytosol an die Plasmamembran führt. Nach deren Aktivierung kann sie die MAPK MEK phosphorylieren, die wiederum die MAPK ERK1/2 und die MAPK p38 aktiviert. Die

MAPKs scheinen in der Lage zu sein ihre Aktivität in den Zellkern zu verlagern und in die Regulation der Transkription von Proteinen eingreifen zu können. (56)

2.3.3 Biosynthese

Die Glomerulosazellen speichern kein Aldosteron. Während der Grundbaustein Cholesterin problemlos im Zytosol aus Acetyl-Coenzym A hergestellt wird, findet der die Geschwindigkeit bestimmende Schritt der Aldosteronsynthese, die Umwandlung von Cholesterin zu Pregnenolon, in der inneren Membran der Mitochondrien statt. Sowohl CYP11A1 als auch das Substrat Cholesterin selbst werden dazu in die Mitochondrien geschleust. Hier spielt das bereits erwähnte StAR eine große Rolle, das, wie auch die Proteine des extrazellulären Cholesterintransports, durch die Transkription der MAPK-Kaskade beeinflusst wird. (55)
Während der zweite Schenkel der DAG die Infrastruktur der Proteine bereitstellt, deren Transkription einige Zeit in Anspruch nimmt, wird die schnellere Aldosteronproduktion und –Freisetzung durch den erhöhten, intrazellulären Spiegel an Ca^{2+} vermittelt. Ca^{2+} aktiviert dabei die Dehydrogenasen der Mitochondrien unter Verwendung des Redoxsystems $NADP^{+}$/NADPH [12]. (55)
ACTH spielt ebenfalls eine Rolle bei der Freisetzung von Aldosteron. Es wirkt über ein gekoppeltes G_S-Protein und über eine cAMP-Erhöhung durch die Adenylylcyclase an der Proteinkinase A (PKA). Auch diese greift in den Weg der MAPKs ein. (55)

2.3.4 Physiologie

Aldosteron ist wesentlich für die Homöostase des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes des Körpers. Für die Regulation wirkt es an den Epithelien von z.B. Niere und Dickdarm, wo es die Wiederaufnahme von Natrium und die Ausscheidung von Kalium reguliert. Das Wasser folgt dem Natrium durch Osmose, sodass die nachfolgenden Flüssigkeitsverschiebungen Auswirkungen auf Extrazellulärvolumen und Blutdruck zeigen. Die Ausschüttung von Aldosteron steht unter einem negativen Feedback-Mechanismus, der über das RAAS (→ s. Kap. 2.1.6) sowohl auf Veränderungen des Blutdrucks, als auch auf eine veränderte Kaliumkonzentration im Plasma reagiert. (104)

[12] NADP+/NADPH: Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid/ Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (142)

Aldosteron als Hormon wurde in der Evolution notwendig, als die frühen Lebewesen aus dem Wasser neue Lebensbereiche an Land suchten. Im Gegensatz zum wässrigen Milieu, in dem Fische ihr Kreislaufvolumen durch die umgebenden Elektrolyte im Wasser stets einigermaßen konstant halten können, machte das Leben an Land ein effektiveres Hormonsystem zur Rückgewinnung von Salz und Wasser notwendig. Auf Grund von Wasserverlusten durch Urin oder Verdunstung mussten in der Evolution Kompensationsmechanismen gegen ein kritisches Schrumpfen der Extrazellularflüssigkeit und des Blutes und damit der Minderperfusion der Organe entstehen. Um Volumenverluste auszugleichen und eine konstante Füllung des Gefäßsystems zu gewährleisten, entstand das Hormonsystem rund um das Aldosteron, das sich bei Fischen noch nicht, dafür aber bei an Land lebenden Tieren findet. (105)

Die Physiologie des Aldosteron kann in genomische und nicht-genomische Effekte eingeteilt werden: Die klassischen Effekte von Aldosteron sind genomisch und werden durch den Mineralokortikoidrezeptor (MR) vermittelt. Der MR ist in seiner evolutionären Entwicklung aus dem gleichen Vorläufer wie der Glucokortikoidrezeptor (GR) entstanden und war bereits vor dem Aldosteron vorhanden. Dieser Vorläuferrezeptor dürfte vormals in der Evolution als Glucokortikoidrezeptor fungiert haben und in den Energiehaushalt des Organismus involviert gewesen sein. Als die Notwendigkeit der Volumenkontrolle mit der terrestrischen Besiedlung entstand, entwickelten sich daraus zwei verschiedene Rezeptoren. Mineralokortikoide und Glucokortikoide binden an den MR nach wie vor mit gleicher Affinität, dennoch sind die Glucokortikoide in viel höheren Konzentrationen im menschlichen Kreislauf vorhanden. Damit Glucokortikoide nicht an den Zielzellen von Aldosteron wirken, muss eine Besetzung oder eine partielle Aktivierung des Rezeptors in bestimmten Geweben verhindert werden. Dazu findet sich in epithelialen und vaskulären Geweben ein Enzym, das Glucokortikoide, wie Hydrocortison, abbaut. Die 11β-Hydroxysteroiddehydrogenase 2 führt so sekundär zu einer gewissen Selektivität der Zellen für Aldosteron, indem es die Rezeptoraktivierung durch Glukokortikoide hemmt. (105)

Die klassischen Wirkungen des Aldosteron entfalten sich an den Epithelzellen des distalen Nephrons und des Sammelrohres der Nieren. Diese bilden einen Monolayer und dichte Zellverbindungen, sodass ein Rückstrom des ausgeschiedenen Urins verhindert wird.

Durch diese Trennung in zwei Kompartimente und die Barrierefunktion kann mit Hilfe von Aldosteron genau bestimmt werden, wie viel Natrium, und damit Wasser, rückresorbiert werden soll. Na^+ wird dabei im Austausch mit K^+ über die basale *Na^+/K^+-ATPase* in das Zellinnere gepumpt. Der transzelluläre Transport erfolgt elektrochemisch bis zu den apikalen Natrium- und Kaliumkanälen. Dieser Amilorid sensitive, epitheliale Natriumkanal (ENaC) ist der die Geschwindigkeit bestimmende Schritt in der Aufnahme der Natriumionen und bestimmt die maximale Menge an Na^+, die rückresorbiert werden kann. Gleichzeitig ist der apikale Kaliumkanal der limitierende Schritt in der Sekretion von Kalium. Aldosteron greift nun an mehreren Stellen des Körpers in den Ionenaustausch ein. (104)

Nach Aktivierung des RAAS, physiologischerweise z.B. durch Volumenmangel, wird vermehrt Na^+ und konsekutiv Wasser aufgenommen und K^+ ausgeschieden. Auch die Epithelialzellen des Kolons resorbieren vermehrt Na^+ und Wasser, daneben gibt es noch zahlreiche andere Effekte, die unter anderem auf einer Vielzahl an Wirkmechanismen beruhen. (105) Darunter fallen auch gewebespezifische Effekte an den Schweiß- und Speicheldrüsen. (106)

2.3.4.1 Genomische Mechanismen

Die genomischen Effekte des Aldosteron treten üblicherweise 30 bis 90 Minuten nach Exposition auf (106) und werden durch den MR vermittelt. Der MR ist ein durch Aldosteron induzierbarer Transkriptionsfaktor, der im Zytosol der Zielzellen, wie zum Beispiel der Epithelzellen, vorliegt. Ohne Bindung mit dem Hormon liegt er als heteromerer Komplex vor, der unter anderem das Chaperon HSP90 enthält. Nach der Bindung mit Aldosteron dissoziiert der MR aus dem Komplex und formt Homodimere. Diese translozieren in den Zellkern, in dem sie ihre Wirkung als Transkriptionsfaktor entfalten und die Expression bestimmter Gene regulieren. (105)

Als ein primärer Angriffspunkt des Natriumfluxes wird der Natriumkanal ENaC durch Aldosteron beeinflusst. Aldosteron greift dabei in die Expression der α-, β- und γ-Untereinheiten des ENaC gewebespezifisch ein. Der Hauptangriffspunkt liegt jedoch in der Beeinflussung der Kanalaktivität, vor allem durch Hochregulation der Kanäle und Vergrößerung ihrer Anzahl. Zusätzlich steigert Aldosteron die Aktivität der Na^+/K^+-

ATPase. Im distalen Kolon induziert das Hormon den *corticosteroid hormone-induced factor* (CHIF) über schnelle, primär transkriptionelle Mechanismen. Als Transmembranprotein steigert es die Aktivität der Na^+/K^+-ATPase und erhöht deren Affinität für Na^+. (107)

Ein weiterer wichtiger, genomischer Effekte ist die vermehrte Expression von Serum/Glucokortikoid-regulierter Kinase 1 (engl. *serum/glucocorticoid regulated kinase 1*, SGK1), die ebenfalls in die Funktion des ENaC eingreift. Sie verhindert dessen Phosphorylierung und Inhibition durch die E3 Ubiquitin-Ligase Nedd4-2 (engl. *neural precursor cell expressed, developmentally down regulated 4-2*). Das Glucokortikoid-induzierte Leucine-Zipper Protein (GILZ) greift als Genprodukt des MR ebenfalls in die Regulierung des Natriumkanals ein. Durch Interaktion mit dem regulatorischen Komplex Raf-MEK-ERK1/ 2 und der Inhibition von Raf1 wird die Aktivität des Natriumkanals vermindert. (108)

2.3.4.2 Nicht-genomische Effekte in klassischen Zielzellen

Die nicht genomischen Effekte des Aldosteron sind schnelle Wirkungen des Hormons, die primär nicht durch Inhibitoren der Transkription zu unterdrücken sind. Diese Effekte treten in der Regel ein bis drei Minuten nach Hormonexposition auf und zerstreuen sich nach etwa fünf bis zehn Minuten. (107)
Viele dieser Effekte können über verschiedene Modifikationen trotzdem genomische Prozesse beeinflussen, sodass man eher von primär nicht-genotropischen Effekten spricht. (105)

In Aldosteron sensitiven Zellen, wie denen der Niere und des Kolons, kommt es nach Hormonexposition zu einem kurzen, intrazellulären pH-Wert-Abfall, der auf PKC und heterotrimeren G-Proteinen beruht. Danach werden Kalziumkanäle aktiviert, die zu einer raschen Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration führen und damit die Funktion des Natrium-Proton Austauschers (engl. *sodium–proton exchanger*, NHE) fördern. Dieser kehrt den sauren pH-Wert um und aktiviert den pH-sensitiven Kaliumkanal K_{ATP} und inhibiert den kalziumsensitiven Kaliumkanal K_{Ca} um das Recycling des Kaliums und somit den nötigen elektrochemischen Gradienten der Natriumaufnahme zu ermöglichen. (109)

Weitere nicht genomische Effekte sind Aktivierung der MAP Kinase ERK1/2 und der cSrc Kinase sowie ein Crosslink mit dem EGF Rezeptor (EGFR, engl. *epidermal growth factor receptor*). (105)

2.3.4.3 Nicht-genomische Effekte in anderen Zellen

Aldosteron entfaltet seine Wirkung daneben auch in Zellen anderer Gewebe, zu welchen in erster Linie die glatte Muskulatur der Gefäße und Herzmuskelgewebe gehören.
In den Zellen der glatten Muskulatur (engl. *vascular smooth muscle cell*, VSMC) spielt der Kalziumhaushalt eine entscheidende Rolle bei der Tonusregulierung. Aldosteron erhöht Kalzium intrazellulär und erhöht so den Tonus der VSMCs. Es fördert die Hydrolyse von Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat zu IP3 und DAG und damit die Freisetzung von Ca^{2+} und die Aktivierung der PKC. (104) Als Summe der Gefäßdurchschnitte moduliert Aldosteron so grundsätzlich auch den SVR (→ s. Kap. 2.1.5). Dieser Effekt scheint jedoch von anderen Faktoren, wie zum Beispiel vom adrenergen Status des Organismus, abzuhängen und wird durch eine gleichzeitige Aktivierung des NO-Systems (→ s. Kap. 2.1.5.4) in Endothelien durch Aldosteron teilweise antagonisiert. (109) Auch das aktivierte, intrazelluläre cAMP-System verhält sich entgegengesetzt und bewirkt eine Tonusminderung und damit eine Erweiterung des Gefäßdurchmessers.(104)

In Herzmuskelzellen kommt es durch verschiedene, schnelle Wirkkaskaden zu einer verminderten Aktivität von Na^+/K^+-ATPase und vom Na^+-K^+-$2Cl^-$-Co-Transporter, die zu einer Vermehrung von intrazellulärem Natrium führen. Über die Aktivierung des Na^+/H^+-Austauschers wird der pH-Wert des Myozyten alkalischer und die Inotropie kleiner. (105)

2.3.5 Pathophysiologie und Aldosteron als Risikofaktor

Vermehrte Aldosteronproduktion und konsekutiver Hypertonus führen zu Langzeitschäden an vielen Geweben und Organen. Die Folgen des chronischen Bluthochdrucks und damit indirekte Folgen der Aldosteronaktivierung sind vermehrte Dehnung von kardialen Myozyten, von Gefäßen und Fibroblasten. Eine vermehrte, mechanische Beanspruchung der Gefäßwände induziert Zellwachstum und Fibrosierung, um dem Gefäßdruck standzuhalten. Sie führt letztendlich zu Umbauvorgängen in den betreffenden Geweben und zu Hypertrophie. (105) Aldosteron ist außerdem selbst für die Aktivierung von

Immunzellen und einen proinflammatorischen Phänotyp der Gefäße verantwortlich. Oxidativer und nitrosativer Stress führen über direkte Gefäßschädigungen zu Umbauvorgängen, die an der Pathophysiologie des Bluthochdrucks beteiligt sind. (26) Seit den klinischen Studien RALES (27) und EPHESUS (28) sind auch direkte Folgen der Aldosteronwirkung erfassbar. Beide Studien testeten einen zusätzlichen MR-Antagonisten (MRA) zur optimalen Medikation von PatientInnen mit schwerer Herzinsuffizienz (RALES) und von PatientInnen mit Myokardinfarkt und konsekutiver linksventrikulärer Dysfunktion oder Herzinsuffizienz (EPHESUS). (105) Beide Studien konnten eine signifikante Reduktion von Mortalität und Morbidität in der Behandlung der PatientInnen mit Spironolacton oder Eplerenon gegenüber Placebo feststellen. Nachfolgende Untersuchungen zeigten eine Beteiligung von Aldosteron bei pathologischen Vorgängen und Entwicklung von endothelialer Dysfunktion, Entzündungsvorgängen, Umbauprozessen, Hypertrophie und von Fibrose in unterschiedlichen Geweben. (109) Schließlich ist jedoch zu sagen, dass die PatientInnen in beiden Studien jedoch keine erhöhten Serumspiegel von Aldosteron aufwiesen. Das legt den Schluss nahe, dass Aldosteron möglicherweise bereits in hochnormalen Konzentrationen im Serum pathologische Nebenwirkungen besitzt. (110)

2.3.5.1 Pathophysiologie

Chronische Verabreichung von Aldosteron und Natriumchlorid (NaCl) führt unabhängig vom Blutdruck des Organismus zu einer perivaskulären und interstitiellen Fibrose in beiden Ventrikeln des Herzens. Diese Effekte werden bereits durch eine niedrige Gabe eines MRA verhindert. Aldosteron alleine führt jedoch nur zu geringfügigen Veränderungen. Für eine fortlaufende Entwicklung der pathologischen Muster sind ein oder mehrere Co-Faktoren, wie eine Überladung mit NaCl oder Elektrolytimbalancen, notwendig. (110)

Die Blutgefäße sind als Erste von Umbauvorgängen betroffen, die genaue Pathophysiologie der Fibrose ist jedoch unklar. Im Zentrum dürfte eine gestörte Makrophagenaktivierung durch den MR der Makrophagen (engl. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) stehen. In weiterer Folge werden über MR-abhängige Mechanismen das *Monocyte Chemoattractant Protein 1* (MCP1), der *transforming growth factor* b 1 (TGF b1), *connective tissue growth factor* (CTGF), *plasminogen activator inhibitor* Typ 1 (PAI1), sowie Kollagen und Metalloproteasen durch Aldosteron vermehrt,

welche ein proinflammatorisches Zustandsbild der Gefäße begünstigen. (110) Folglich aktiviert Aldosteron nicht nur Immunzellen selbst, sondern fördert auch deren Adhäsion an die Gefäßwand und aktiviert die Expression proinflammatorischer Moleküle. Das Hormon fördert das Wachstum von Fibroblasten in Gewebearealen, die so ihre funktionelle Integrität verlieren. Zu den Umbauvorgängen in der Muskulatur der Gefäße und des Herzens kommt zusätzlich noch ein Endothelschaden hinzu, der die Entstehung der Arteriosklerose begünstigt. (111)

2.3.5.2 Oxidativer und nitrosativer Stress

Chronische erhöhte Aldosteronspiegel führen zu einem proinflammatorischen Phänotyp der Blutgefäße, der durch oxidativen und nitrosativen Stress und Aktivierung von Immunzellen charakterisiert ist. Dabei wird in den Zellen vermehrt Wasserstoffperoxid (H_2O_2) produziert, das an der Bildung reaktiver Sauerstoffradikale (engl. *reactive oxygen species*, ROS) beteiligt ist. H_2O_2 als Signalmolekül ist normalerweise in der Antigen-Antigenrezeptor Bindung involviert und führt zu einer Amplifikation der Aktivierung der Lymphozyten. Oxidativer Stress entsteht nun, wenn vermehrt Ca^{2+} an den Mitochondrien der Lymphozyten vorhanden ist oder weniger antioxidativ wirkende Stoffe zu Verfügung stehen, wie es bei der Ischämie der Fall wäre. Über cSrc und die NADPH Oxidase werden dann ROS generiert. Zu den Sauerstoffradikalen zählen Superoxid und NO Peroxynitrit. Durch eine veränderte Genexpression der Monozyten bilden sie vermehrt antioxidative Abwehrmechanismen, Chemokine und Zytokine, die eine Einwanderung der PBMCs und Lymphozyten in perivaskuläre Gewebe und eine Entzündung unterhalten. (26,29)

2.3.6 Weitere pathologische Effekte

Die pathologischen Effekte sind vielfältig und gehen, wie bereits weiter oben angeführt, über die Hypertension durch die Natriumretention und Engstellung der Gefäße und eine Hypokaliämie durch einen renalen Verlust hinaus. (112)
An der Niere selbst führt Aldosteron als Folge des chronischen, proinflammatorischen Phänotyps zu einer pathologischen Hypertrophie des glomerulären Mesangiums und zu einer Fibrose des renalen Interstitiums. Vor allem in diabetisch vorgeschädigten Nieren fördert Aldosteron eine Proteinurie, die durch Aldosteronantagonisten vermindert werden kann. (112)

Es gibt Evidenz dafür, dass Aldosteron zu einer kardialen Hypertrophie führt, die über die reinen Blutdruckeffekte des Hormons hinaus auch durch zusätzliche Blutdruck unabhängige Aldosteroneffekte bewirkt werden dürfte. PatientInnen mit primären Hyperaldosteronismus haben durchschnittlich im Gegensatz zu vergleichbaren Hypertonikern dickere Wände in beiden Herzkammern. Die Hypertrophie zeichnet sich dabei durch ein übermäßiges Wachstum der Kardiomyozyten, aber auch durch eine Vermehrung von Bindegewebe und Fibrosierung aus. Sie verläuft wesentlich stärker als bei PatientInnen mit essentiellem Hypertonus. (112)
Aldosteron scheint darüber hinaus durch Fibrosierung und geänderten Kalziumhaushalt der Kardiomyozyten mit einer erhöhten Rate an kardialen Rhythmusstörungen, wie Vorhofflimmern, Extrasystolen und ventrikulären Arrhythmien, einherzugehen. Außerdem gibt es Theorien, dass Aldosteron an der Pathogenese des metabolischen Syndroms beteiligt ist, weil es eine Insulinresistenz fördert. (111)
Auf jeden Fall ist Aldosteron ein unabhängiger Risikofaktor kardiovaskuläre Ereignisse (17) und spielt eine ausschlaggebende Rolle in der terminalen Herzinsuffizienz und in der diastolischen Dysfunktion nach akutem Myokardinfarkt. (27,28)

2.4 Parathormon

Das Parathormon (engl. *parathyroid hormone*, PTH) ist bei den Säugetieren ein Polypeptid aus 84 Aminosäuren. Die Aminosäuresequenz ist in verschiedenen Arten durchgehend stark konserviert. Sie unterscheidet sich bei einzelnen Arten nur durch einzelne Aminosäuren in wenigen, variablen Bereichen. PTH wird in den Zellen der Nebenschilddrüsen (engl. *parathyroid glands*) initial als Pre-proPTH translatiert. Mit seinem N-terminalen, 25 Aminosäure langen, hydrophoben Rest kann es leicht in das endoplasmatische Retikulum transportiert werden. Nach seiner Abspaltung entsteht proPTH, das noch immer ein N-terminales Residuum aus 6 Aminosäuren besitzt, und durch erneute Proteolyse als PTH freigesetzt wird. (20)
Das N-terminale Ende des 84 Aminosäuren langen Proteins ist für die Aktivierung des PTH-Rezeptors Typ 1 (PTH1R) wichtig, das C-terminale Ende wird unter anderem für die korrekte Verarbeitung in der Zelle vor der Freisetzung benötigt. (20)
Bis in die 1980er wurde Forschung hauptsächlich mit bovinen oder humanen, N-terminalen Fragmenten des PTH betrieben, die nur eine Sequenz von 34 Aminosäuren beinhalteten. Mittlerweile ist es jedoch erwiesen, dass auch Bereiche, vom N-terminalen Ende weiter entfernt, für verschiedene Wirkungen des PTH verantwortlich sind. (20)

2.4.1 Aktivatoren und Inhibitoren

Die wichtigste Regelgröße in der Physiologie des Parathormons ist der extrazelluläre Kalziumspiegel. Die Nebenschilddrüse und damit die Produktion von PTH werden hauptsächlich durch einen niedrigen Kalziumspiegel angeregt. Umgekehrt vermittelt ein hoher Kalziumspiegel eine verminderte Ausschüttung und Produktion von PTH. Messglied ist dabei der Membran ständige Kalziumrezeptor (engl. *calcium-sensing receptor*, CaR). (113)
Darüber hinaus fördert auch ein erhöhter Phosphatspiegel Pi die Freisetzung von PTH. Zum einen erniedrigt er das freie, ionisierte Ca^{2+} im Plasma, zum anderen scheint er den PTH-Spiegel durch Mechanismen, die unabhängig von Änderungen des Kalziumspiegels und des $1,25(OH)_2$ Vitamin D sind, zu erhöhen. (113)
Zur Erniedrigung der PTH-Ausschüttung und Expression führen neben dem Ca^{2+} in erster Linie $1,25(OH)_2$-Vitamin D_3 und der Fibroblastenwachstumsfaktor 23 (engl. *fibroblast*

growth factor 23, FGF-23). Das Vitamin D greift dabei aber auch in die Expression des FGF23 ein und verstärkt dessen Wirkung. (113)

2.4.2 Kalziumrezeptor

Der CaR findet sich neben den PTH sezernierenden Nebenschilddrüsen auch noch in den Calcitonin freisetzenden C-Zellen der Schilddrüse, im Darm, in den Knochen und den Nieren. Ferner gibt es CaR im Ösophagus, in aortalen Gefäßmuskelzellen, Oozyten und Adipozyten. Die Wirkungen sind mannigfaltig und umfassen Peptidsekretion, Beeinflussung von Ionenkanal- und Transporteraktivität, Proliferation, Differenzierung und Chemotaxis und sind nicht unbedingt in die Ca^{2+} Homöostase des Körpers involviert. (114)

Der CaR gehört zur Unterfamilie C der G-Protein gekoppelten Rezeptoren. Er sitzt an der Zellmembran und besitzt an der extrazellulären Domain eine Bindungsstelle für Ca^{2+}-Ionen, die in ihrer bilobulären Form einer Venusfliegenfalle gleicht. Bei einer Bindung von Ca^{2+}-Ionen kommt es schließlich zum Schluss beider Lappen, zur Konformationsänderung des Transmembranrezeptors und zur Signalweitergabe. (115)

Der CaR kann schließlich ebenfalls durch andere bivalente Kationen, wie Mg^{2+} oder Strontium (Sr^{2+}), oder trivalente Kationen, wie Lanthan (La^{3+}) oder Gadolinium (Gd^{3+}), aktiviert werden. Auch hoch-positiv geladene, organische Moleküle, wie Polyamine, Protamin oder Aminoglykosidantibiotika, können zu einer Konformationsänderung des Rezeptors und damit einer Aktivierung führen. (115)

2.4.2.1 Signalwege

Der Signalweg und die Wirkungen des aktivierten oder inhibierten CaR hängen mitunter vom Zelltyp ab. Zum Beispiel fördert der aktivierte CaR die Proliferation von Osteoblasten, wogegen er die Proliferation von Zellen der Nebenschilddrüsen hemmt. (116) Im Gegensatz zu anderen Zellen des Körpers, die durch den CaR auf veränderte extrazelluläre Kalziumspiegel mit einer erhöhten, endokrinen Hormonsyntheseleistung reagieren, antworten Nebenschilddrüsenzellen in umgekehrter Weise auf veränderte Ca^{2+} Werte. Bei erhöhten extrazellulären Ca^{2+} Werten schütten sie weniger PTH aus, bei Hypocalcämie steigern sie ihre Hormonproduktion. (117)

Der CaR ist grundsätzlich an G-Proteine gekoppelt, zu denen G_i, $G_{12/13}$ und G_q/G_{11} zählen. Die Bindung von Ca^{2+} und eine Aktivierung des CaR führen schließlich zu einer Hemmung der Adenylylcyclase und somit zu einer Abnahme von cAMP. Dann werden IP_3 und DAG produziert, die in weiterer Folge zu einem vermehrten Ca^{2+}-Einstrom in die Zelle führen. Außerdem greift der CaR über den MAPK-Signalweg in das Transkriptom der Zelle ein. Der Signalweg, mit dem der CaR die Ausschüttung und Transkription von PTH in Nebenschilddrüsenzellen reguliert, ist noch nicht vollständig definiert. (114) Über den MAPK-Signalweg wird die zytosolische Phospholipase A_2 ($cPLA_2$) phosphoryliert und aktiviert, die Arachidonsäure bildet. Diese könnte im Stoffwechsel der Zelle zu Hydroxy-Peroxy-Eicosatetraensäure (HPETE) oder Hydroxyeicosatetraensäure (HETE) verarbeitet werden, die dann eine PTH-Ausschüttung reduziert. Es könnten auch veränderte, intrazelluläre Bedingungen in den Zellen der Nebenschilddrüse und andere Mikrodomänen dafür verantwortlich sein, dass Nebenschilddrüsenzellen im Gegensatz zu anderen Zellen mit CaR umgekehrt auf erhöhte oder erniedrigte extrazelluläre Kalziumkonzentrationen reagieren. (117)

2.4.3 Biosynthese

Die Freisetzung und Synthese von PTH in den Zellen der Nebenschilddrüsen sind streng reguliert und werden durch Transkription und posttranskriptionale Mechanismen beeinflusst. Die Regulation des Hormons durch den Kalziumspiegel basiert dabei hauptsächlich auf der Ebene der Stabilität der bereits transkribierten mRNA. Die Zellen besitzen in ihren sekretorischen Granula fertig synthetisiertes PTH für maximal neunzig Minuten, sodass die Zelle auf eine Neusynthese von PTH zurück greifen muss um eine weitere Ausschüttung und Funktion gewährleisten zu können. (117,118)
Im Falle der Hypercalcämie wird die transkribierte mRNA des PTH schnell abgebaut, jedoch nie unter einen bestimmten Level, der sich bei Normocalcämie einstellen würde. Bei Hypocalcämie kommt es hingegen zu einer raschen Sekretion von gespeichertem PTH und einer intrazellulären Erhöhung von mRNA durch vermehrte Stabilität und geringerere Degradation. Andere Hormone, wie $1,25(OH)_2$-Vitamin D_3, können auch in die PTH Expression eingreifen und die Synthese inhibieren. (117)

2.4.4 Physiologie

Die klassischen Wirkungen des PTH inkludieren eine Phosphaturie über direkte Mechanismen an den Nieren und eine Erhöhung des Serumkalziumspiegels. Ca^{2+} wird dabei zum einen aus den Knochen freigesetzt und zum anderen über die Niere verstärkt rückresorbiert. Außerdem induziert PTH in den Nieren eine vermehrte Bildung von 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 (1,25-$(OH)_2D_3$), das wiederum eine Resorption von Ca^{2+} aus dem Darm fördert. Die klassischen Wirkungen des PTH werden über den PTH Rezeptor 1 (PTH1R) vermittelt. (20)

2.4.4.1 PTH Rezeptoren

Der am besten charakterisierte Parathormonrezeptor ist der PTH1R. Er ist ebenfalls ein G-Protein gekoppelter Rezeptor und wird vor allem im Knochen und den Nieren exprimiert. Er wird durch das N-terminale Ende des PTH aktiviert, das beim PTH-related Protein (PTHrP) ebenfalls vorhanden ist und für ähnliche Wirkungen auf die Kalziumhomöostase verantwortlich ist. Der PTH1R wird deswegen auch als PTH/PTHrP Rezeptor bezeichnet. (20)

Der PTH1R wird außerdem in geringeren Maß auch in Geweben der Brust, der Haut, der Blutgefäße, von Pankreas und anderen exprimiert und legt den Schluss einer zusätzlichen, parakrinen Rolle des PTH nahe. (20)

Andere Rezeptoren, wie der PTH2R, finden sich bei Ratten im zentralen Nervensystem, in der Schilddrüse, im Gastrointestinaltrakt, in kardialen und vaskulären Endothelzellen, in glatten Gefäßmuskelzellen, etc., jedoch nicht in der Niere. Wahrscheinlich wird dieser Rezeptorsubtyp überwiegend von einem anderen Liganden als PTH, z.B. TIP39, aktiviert. (20)

Während für die Aktivierung der Adenylylzyklase über den PTH1R strikt das N-terminale Ende von PTH oder PTHrP wichtig wird, scheint die Aktivierung der PKC über zwei Wege am Rezeptor zu funktionieren. Bei einem Pfad ist ein intaktes, N-terminales Ende des Hormons nicht bedeutend. Das ist insofern interessant, als dass PTH im Blut nicht immer als volles, 84 Aminosäure langes Protein, sondern auch als Fragment vorliegen kann. (20)

2.4.4.2 Homöostase des Kalziumhaushaltes

Kalzium ist ein vom Köper sehr streng reguliertes Mineral und wird in einem engen Bereich im Plasma konstant gehalten. Diese Spannbreite reicht für freie Kalziumionen von 1,1 mmol/L bis 1,3 mmol/L und der Gesamtgehalt an Kalzium beläuft sich auf 2,2 mmol/L bis 2,6 mmol/L. Dabei werden auch an Protein und zu Mineralkomplexen gebundene Kalziumionen berücksichtigt. Mineralisch komplex gebundenes, ionisiertes Ca^{2+} setzt sich hauptsächlich aus Kalziumphosphat und Kalziumkarbonat zusammen, Protein gebundenes Ca^{2+} im Serum ist vor allem an Albumin und Globulin angelagert. (9,119)
Eine präzise Kontrolle des Kalziumspiegels ermöglicht eine optimale Funktion von vielen physiologischen Prozessen und verhindert eine toxische Wirkung bei zu hohen Serumspiegeln. Neuronale und muskuläre Funktion, Blutgerinnung und Knochenmetabolismus benötigen zum Beispiel für eine korrekte Funktion Ca^{2+}, das in einem abgestimmten Verhältnis vorhanden sein muss. Der Körper ist grundsätzlich auf das mit der Nahrung oder Wasser aufgenommene Kalzium angewiesen. Der Bedarf hängt jedoch vom Kalziumhaushalt des Körpers ab. Dieser wird durch intestinale Absorption, renale Reabsorption und Knochenumsatz reguliert. Die Kalziumbilanz ist dabei durch das Verhältnis von Aufnahme und Verlusten gekennzeichnet. (9,119)
Der Knochen stellt einen großen Pool an Ca^{2+} dar, der ungefähr 1000 g Ca^{2+} beinhaltet. Sein Umsatz und der Kalziumhaushalt stehen in enger Verbindung zum Kalziumangebot der Nahrung und Verlusten über die Nieren, den Darm und die Schweißdrüsen. Die Knochenbilanz ist definitionsgemäß das Verhältnis von Einlagerung von Ca^{2+} in den Knochen zur Resorption von Ca^{2+} und Abgabe in das Serum. Die Knochenbilanz hängt auch mit dem Lebensalter zusammen. Während bei Kindern durch das Wachstum durchgehend ein Nettozuwachs an Ca^{2+} zu erwarten ist, besitzen ältere Menschen vielfach eine negative Knochenbilanz. (119)
Die genaue Homöostase des Kalziumhaushaltes basiert auf einem fest integrierten Hormonsystem, das den Kalziumtransport von Darm, Nieren und Knochen reguliert. Neben dem Ca^{2+} selbst beteiligen sich vor allem PTH und Vitamin D an der Bilanzierung des Ca^{2+}. Ein abfallendes Serum Ca^{2+} führt über den CaR zu einer vermehrten Ausschüttung von PTH in den Nebenschilddrüsen, das über den PTH1R die tubuläre Rückresorption von Ca^{2+} in den Nieren bewirkt. Außerdem wirkt PTH am Knochen und fördert eine Nettoresorption. Erhöhtes PTH stimuliert auch die Vitamin D Produktion in den Nieren. Vitamin D wirkt am Vitamin-D-Rezeptor (VDR) des Darms und lässt ihn

mehr Ca^{2+} aus der Nahrung extrahieren bzw. resorbieren. PTH hemmt wahrscheinlich auch den CaR in den Nieren und potenziert damit seinen Effekt, indem es die Rückresorption in den Nieren stimuliert. (119)
Vitamin D führt in den Nebenschilddrüsen jedoch auch zu einer Verminderung der PTH Exkretion und besitzt neben dem ansteigenden Serumkalzium ebenfalls den Charakter einer negativen Rückkopplung. (119)

2.4.4.3 Wirkung auf den Knochen

Der Knochen steht unter ständigem Umbau als Antwort auf endokrine und parakrine Signale und wird durch ein Zusammenspiel von Aufbau und Degradation erhalten bzw. an sich wechselnde Bedingungen und Belastungen angepasst. Knochenresorption und Abbau der Knochengrundsubstanz Hydroxylapatit führen zu einer Freisetzung von Kalzium- und Phosphationen. (120)
PTH wirkt in erster Linie an Osteoblasten, die jedoch für den Knochenanbau zuständig sind. Der Knochen wird durch Osteoklasten resorbiert wobei für den Knochenabbau eine Mediation durch Osteoblasten notwendig ist. PTH besitzt sowohl anabole als auch resorptive Wirkungen am Knochen. (121)
In Experimenten, in denen Osteoklasten von Osteoblasten getrennt sind, reagieren Erstere nicht auf erhöhte PTH Spiegel. Erst nach Zugabe von Osteoblasten entfalten Osteoklasten ihre resorptive Tätigkeit am Knochen. Außerdem sind physiologisch vorhandene, kontinuierliche Spiegel an PTH nötig, um Knochensubstanz abzubauen. Bei iatrogener, intermittierend kurzer Gabe von PTH überwiegen eher die paradoxen, Knochen anbauenden Effekte der Osteoblasten, was man sich in der Osteoporosetherapie zu Nutzen macht. (121)
Unter PTH Wirkung wechseln die Osteoblasten das Muster ihrer Genexpression und nehmen an der Resorption des Knochens teil. Sie produzieren vermehrt Proteasen und Zytokine, welche die Osteoklastendifferenzierung und –Aktivierung fördern. Über den PKA-Signalweg nach Aktivierung des PTH1R werden zum Beispiel vermehrt *receptor activator of nuclear factor κ-B ligand* (RANKL), *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) und Interleukin-18 (IL-18) exprimiert. Diese ändern das lokale Mikromilieu und steuern die monozytären Osteoklasten. (120)

2.4.4.4 Wirkung auf die Niere

Die Niere ist das Hauptorgan der Ionenregulation und steuert das Ionengleichgewicht im ganzen Körper. Durch die Bauweise der Glomerula und den Porengrößen der Basalmembran können Ionen problemlos ausgeschieden und durch selektive Rückresorption wieder aufgenommen werden. In der Niere stimuliert PTH die Wiederaufnahme von Ca^{2+} im distalen Tubulus des Nephrons über spezifische, aktivierte Ionenkanäle. Zu diesen gehört zum Beispiel TRPV5. Außerdem erhöht PTH die Phosphatausscheidung im proximalen Tubulus durch Regulierung von Natrium-gekoppelten Co-Transportern. Co-Transporter, wie NaPi-IIa oder NaPi-IIc, werden durch PKA- und PKC-abhängige Signalwege herunter reguliert, sodass eine Rückresorption von Phosphat unterbunden wird. (120)

Zusätzlich aktiviert PTH die Transkription der 25-Hydroxyvitamin D 1α-Hydoxylase in der Niere und generiert dabei ein wichtiges Enzym der Vitamin D Synthese. Das Enzym konvertiert 25-Hydroxyvitamin D_3 zur biologisch potentesten Form 1,25-Dihydroxyvitamin D_3. Diese aktive Vitamin D Form steigert dann die Kalziumaufnahme im Darm, letztlich aber auch die von Phosphat. (120)

2.4.4.5 Vitamin D

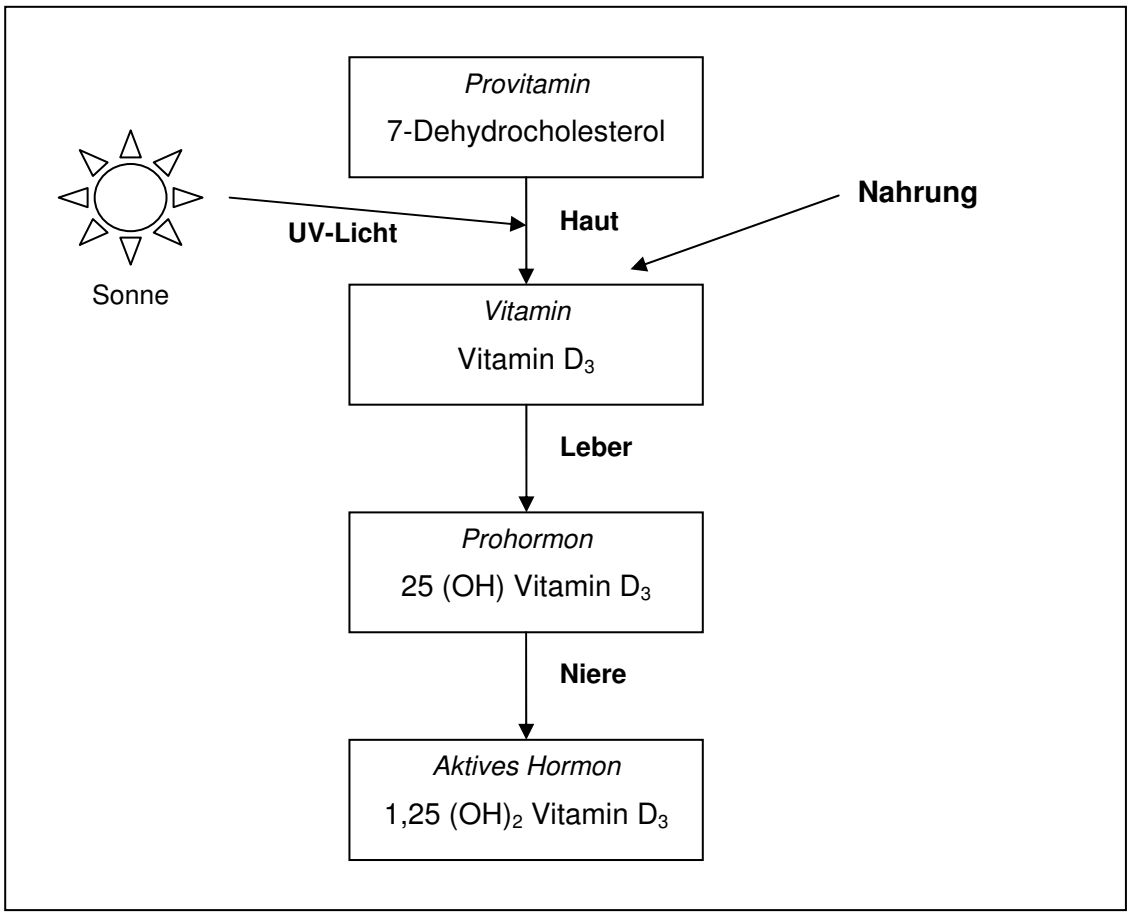

Abb. 9: Endogene Bildung von Vitamin D3 vereinfacht nach (122).

Vitamin D ist ein körpereigenes Hormon und kann mit Hilfe von ultravioletter Strahlung der Sonne aus Vorstufen in der Haut selbst hergestellt werden. Ohne Sonneneinstrahlung kann der Körper das Provitamin 7-Dehydrocholesterol in einem ersten Schritt der Synthese nicht in das Provitamin D_3 umformen, sodass er auf externe Quellen der Nahrung zurückgreifen muss. Provitamin D3 steht in einem thermalen Equilibrium zu seiner nächsten Form Vitamin D_3 (Cholecalciferol) und wird durch thermische Isomerisierung nur sehr langsam weiterverarbeitet. In der Leber wird Vitamin D_3 schließlich zu 25-Hydroxyvitamin D_3 hydroxyliert. Um biologisch aktiv zu werden muss das 25-Hydroxyvitamin D_3 in der Niere weiter zu 1,25-Hydroxyvitamin D_3 hydroxyliert werden. Der letzte Schritt ist der regulierende im Vitamin D Metabolismus und wird unter anderem durch PTH beeinflusst, d.h. stimuliert. (122)

Vitamin D ist im Blut vor allem an das Vitamin D bindende Protein (engl. *vitamin D binding protein*) gebunden, das das fettlösliche Vitamin im Blut transportiert. Es besitzt eine höhere Affinität zu den Vorstufen als zu $1,25(OH)_2$-Vitamin D_3 und schützt so die

Vorstufen vor vorzeitigem Abbau in der Leber, während das biologisch aktive $1,25(OH)_2$-Vitamin D_3 leichter Bindungen mit den Zielzellen bzw. den dortigen Rezeptoren eingehen kann. (122)
Vitamin D wirkt über den VDR, der die Wirkungen des $1,25(OH)_2$-D_3 mediiert. Nachdem das Vitamin D bzw. der Vitamin D Metabolit die Zielzelle erreicht hat, dissoziiert er vom Vitamin D bindenden Protein. Er bindet sich an den VDR und tritt mit ihm in Interaktion. Abhängig vom Zelltyp kann der Hormon-Rezeptor-Komplex Homodimere oder Heterodimere mit einem der Retinoid-Rezeptoren bilden und so hoch affin an die DNS binden. Der Komplex bindet sich dann an Vitamin D-Response-Elemente der DNS, die die Transkription an den Promotorregionen der Zielgene regulieren. Die Effekte der Regulierung können dabei aktivierend oder repressiv sein und könnten mit dem Typ des Retinoid-Rezeptors zusammenhängen. (122)
Der VDR ist in den meisten Geweben des Körpers vorzufinden und besitzt mannigfaltige Wirkungen. Vitamin D reguliert direkt und indirekt über 200 Gene, unter denen sich auch diejenigen der Reninproduktion, des Zytokinreleases der Immunzellen, der Insulinproduktion und des Wachstums und der Proliferation von Gefäß- und Herzmuskelzellen befinden. (123)
Die Interaktion von PTH und Vitamin D ist komplex. Während PTH die Synthese von Vitamin D in den Nieren anregt, wirken umgekehrt erhöhte Ca^{2+}- und Vitamin-D-Spiegel über negatives Feedback inhibierend auf die Spiegel an PTH. In Tiermodellen wurde eine unterdrückte Ausschüttung von PTH aus den Nebenschilddrüsen nachgewiesen. Weitere Studien haben eine verminderte Expression von PTH durch eine vermehrte Suppression des PTH Gens und vermindertes Wachstum von Nebenschilddrüsenzellen nachweisen können. (122)

2.4.4.6 Weitere Effekte

Durch die weite Verbreitung des PTH1R im Körper wäre es möglich, dass PTH weitere physiologische Effekte im Körper besitzt. Der PTH1R ist im Darm zu finden und könnte die Ca^{2+}-Aufnahme direkt aus dem Darm fördern. Möglich wäre jedoch auch, dass PTH in diesem Bereich parakrine Wirkungen zeigt. (20)
Weitere Versuche in Tiermodellen deuten darauf hin, dass PTH außerdem die hepatische Gluconeogenese und die Alaninaufnahme bei Hunden fördert. Bei Ratten konnten eine vermehrte Wanderung von neutrophilen Granulozyten und eine erhöhte

Elastaseausschüttung beobachtet werden. Diese Ergebnisse würden für eine entzündungsfördernde Eigenschaft des PTH sprechen. (20)

2.4.5 Pathophysiologie

Chronisch erhöhte PTH Werte im Serum haben durch die Verbreitung des PTH1R im gesamten Körper weitreichende pathophysiologische Wirkungen. Die Auswirkungen lassen sich vielfach durch das klinische Bild von PatientInnen mit Hyperparathyreoidismus (HPT) ableiten. Der HPT ist dabei durch eine vermehrte Aktivität der Nebenschilddrüsen gekennzeichnet. Diese kann entweder auf einer intrinsisch abnormal veränderten Nebenschilddrüse (primärer Hyperparathyreoidismus, PHPT) oder auf einem extrinsisch erhöhen Stimulus (sekundärer Hyperparathyreoidismus, SHPT) beruhen. PHPT beruht meistens auf einer erhöhten, hormonellen Aktivität einer oder mehrerer der Nebenschilddrüsen durch ein autonomes Adenom oder seltener durch ein Karzinom. SHPT ist das Ergebnis einer gestörten Kalziumhomöostase durch andere Einflüsse. Durch einen erniedrigten Ca^{2+} Spiegel im Blut werden Gegenregulationsmechanismen zur Erhöhung des Blutspiegels in Gang gebracht, wodurch u.a. auch PTH vermehrt exprimiert wird. (9)

2.4.5.1 PTH als Risikofaktor

Es gibt schon längere Zeit Hinweise, dass PTH mit der arteriellen Hypertonie in Zusammenhang steht. (13) Obwohl PTH nicht mit der Höhe der Blutdruckwerte des arteriellen Hypertonus korreliert, war PTH doch ein positiver Prädiktor der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie im Rahmen der Tromsø-Studien. (65) Das Risiko für die spontane Entstehung eines arteriellen Hypertonus ist dabei unabhängig von Alter, BMI oder physischer Aktivität. (13)
Im Rahmen der LURIC Studie[13] wurde bei PatientInnen, die sich einer Koronarangiografie unterzogen hatten, eine mit dem PTH Level assoziierte erhöhte Mortalität und erhöhte kardiovaskuläre Ereignisse festgestellt. (124) PTH war dabei ein von anderen Größen unabhängiger Risikofaktor für plötzlichen Herztod.

[13] LURIC Studie: Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study

Schließlich ist ein erhöhter PTH Spiegel in einem älteren, unselektierten PatientInnenkollektiv ein unabhängiger Prädiktor für eine verminderte Lebenserwartung in beiden Geschlechtern (125) und ein Prädiktor für eine Linksherzhypertrophie (126).

2.4.5.2 Hyperparathyreoidismus und Störungen des Kalziumhaushaltes

Ein Hyperparathyreoidismus wird primär (SHPT) durch singuläre oder mehrere Adenome oder reaktiv (SHPT) durch eine Vielzahl an endokrinologischen Störungen verursacht, die mit einem erniedrigten Serumkalziumspiegel einhergehen. Diese Störungen können auf einer verminderten Aufnahme von Ca^{2+} beruhen oder durch Störungen im Zusammenhang mit Vitamin D, durch Nierenfunktionsstörungen und anderen Erkrankungen bedingt sein. (9)

Für die Störungen der Aufnahme von Ca^{2+} sind in erster Linie gastrointestinale Gründe zu nennen, die von inadäquater Diät bis zu Malabsorptionssyndromen reichen. Für ein Fehlen von ausreichend Vitamin D kann eine Deprivation von Sonnenlicht, aber ebenso eine verminderte Aufnahme mit der Nahrung oder Leberfunktionsstörungen verantwortlich sein. Bei den Nierenfunktionsstörungen sind es vor allem chronische Nierenerkrankungen und chronisches Nierenversagen, die eine Hyperphosphatämie oder eine verminderte Clearance von PTH nach sich ziehen. Schließlich kommt noch ein vermehrter Verlust von Ca^{2+} in Betracht, zum Beispiel bei Nierenschäden, die durch Verbrennungen und Rhabdomyolyse verursacht werden können. (9)

2.5 Hintergrund der Diplomarbeit

2.5.1 Aldosteron und Kalzium – das Kalziumparadoxon

Während Aldosteron bei unseren Vorfahren mit einer salzarmen Diät maßgeblich für die Rückgewinnung von Na^+ aus dem Primärharn verantwortlich war und daher sehr wichtig war, ist dieses regulatorische Gleichgewicht heute durch übermäßige Natriumbelastung mit der Nahrung destabilisiert. Obwohl Aldosteron trotz des übermäßigen Angebots Na^+ rückresorbiert, schwemmt es gleichzeitig vermehrt Ca^{2+} und Mg^{2+} aus. (26)
Diese zweiwertigen Kationen gehen dabei über eine vermehrte Ausscheidung in Harn und Faeces verloren und sind konsekutiv im Extrazellulärraum erniedrigt. Im Gegensatz dazu wird der Spiegel an intrazellulärem Kalzium in vielen Zellen, wie zum Beispiel den PBMCs oder VSMCs, durch die Aldosteronwirkung erhöht. Dieses Phänomen wird in der Literatur als Kalziumparadoxon (engl. *calcium paradox*) bezeichnet. (29)

Für den Kalziumverlust ist vor allem das mit der Nahrung aufgenommene Salz verantwortlich. Der Schwund an Serumkalzium kann bei Tieren und Menschen durch eine kombinierte, temporäre Verabreichung von Mineralokortikoiden und NaCl provoziert werden. Auch eine deutlich erhöhte Salzzufuhr alleine mit konsekutiver Erhöhung von Aldosteron führt bei Versuchstieren zu vermehrter Kalziumausscheidung über die distalen Nephronabschnitte. Bei PatientInnen mit primären Hyperaldosteronismus kann ebenfalls eine Hypercalciurie beobachtet werden, die durch die mit der Nahrung verursachte Natriumlast erhöht wird. (29) Die erniedrigten Kalziumspiegel im Plasma und die Hypercalciurie wird nicht durch eine Kalziumsupplementierung der Nahrung aufgehoben. (26)

Die Änderungen der Kalziumspiegel intra- und extrazellulär haben weitreichende Folgen für den Organismus. Das erhöhte intrazelluläre Kalzium aktiviert PBMCs und Lymphozyten, die durch die Aktivierung des MR bereits ein anderes Genexpressionsprofil aufweisen. Diese Aktivierung kann durch Kalziumkanalblocker gehemmt werden und führt zu einer Induktion von oxidativem und nitrosativem Stress. (26)

2.5.2 Parathormon und Aldosteron

Die Verluste durch Hypercalciurie und Hypermagnesiurie machen sich extrazellulär in fallenden Konzentrationen der freien Kationen bemerkbar. Die abfallenden Plasmaspiegel setzen wiederum Gegenregulationsmechanismen in Gang um einer Hypocalcämie und einer Hypomagnesiämie entgegenzuwirken. (26)
Spätestens seit den klinischen Studien RALES (27) und EPHESUS (28) ist klar, dass eine Dysregulation von Aldosteron pathologische Effekte auf den Organismus haben kann, die über eine pathologische Wirkung des arteriellen Bluthochdruckes hinausgehen. Die Schädigungen auf das Gefäßsystem beispielsweise sind alleine durch einen arteriellen Hypertonus nicht zu erklären:

- Während der Bluthochdruck Schäden im arteriellen Gefäßsystem, wie dem linken Ventrikel oder der Aorta, bewirkt, sind bei Aldosteronexzess auch Schädigungen im rechten Herzen, den Vorhöfen und den Pulmonalgefäßen nachweisbar. Nur ein löslicher Faktor besitzt die Möglichkeit, in alle Teile des Gefäßsystems zu gelangen und entzündliche Veränderungen oder Umbauvorgänge, unabhängig von physikalischen Größen, wie dem Blutdruck, zu erwirken. Das wird durch morphologische Veränderungen an postkapillären Venolen unterstrichen. (26,29)

- Die Gefäßschäden treten nach Gabe eines MRA in geringer Dosierung nicht auf, obwohl die Dosis noch nicht zu einer messbaren Blutdrucksenkung führt und der Blutdruck daher ungehindert auf die Gefäße wirken kann. (26,29)

- Viele unspezifische Blutdrucksenker erniedrigen zwar den Blutdruck, können aber die inflammatorischen Veränderungen im Kreislaufsystem nicht stoppen. (26)

- Schließlich bewirken bestimmte Vasopressoren nicht unbedingt einen proinflammatorischen Phänotyp der Gefäße. (26)

Es muss also mindestens ein zirkulierender Faktor vorhanden sein, der für die pathologischen Effekte erhöhter Aldosteronwerte verantwortlich ist. Viele der pathophysiologischen Vorgänge sind zwar als direkte Folge der Aldosteronwirkung selbst erklärbar, dennoch ist der ausschließliche, isolierte Einfluss des Aldosteron unwahrscheinlich. (26,29)

Wir (1) *nehmen also an. dass ein Teil der Gegenregulationsmechanismen für die Effekte des Hyperaldosteronismus verantwortlich ist.*

Bei Ratten mit iatrogenem Aldosteronexzess ist beispielsweise eine reaktive Abnahme der Knochendichte zu sehen, die als Gegenregulationsmechanismus auf den erniedrigten Ca^{2+}-Spiegels folgt und vermutlich durch die reaktive Mobilisation von Ca^{2+} aus dem Knochen durch PTH bewirkt wird. (25) Stoppt man die Aldosteronwirkung durch einen Aldosteronantagonisten nehmen auch Hypercalciurie und Hypermagnesiurie ab. (29) Der Aldosteronantagonist hält schließlich auch die sekundäre Verminderung der Knochendichte auf. (25)
Ein Hyperaldosteronismus geht, wie im Kapitel Aldosteron beschrieben (→ s. Kap. 2.3), mit einer Aktivierung von Immunzellen und einem proinflammatorischen Phänotyp der Gefäße einher. Am Beispiel der PBMCs zeigen Chhokar *et al*. (29) auf, dass eine Ca^{2+}-Überladung mit einer begleitenden Einleitung von oxidativem Stress in den Zellen für ihre Aktivierung bei Hyperaldosteronismus verantwortlich ist. Dabei ist die intrazelluläre Kalziumlast und die Aktivierung durch Zugabe eines Kalziumkanalblocker unterdrückbar, der oxidative Stress und die nachfolgende, zelluläre Invasion der inflammatorischen Zellen sind durch ein Antioxidans aufzuhalten. (26)
Bei Ratten mit Hyperaldosteronismus lassen sich der oxidative Stress und eine Aktivierung von PBMCs jedoch auch durch Hemmung der reaktiven Mechanismen ohne Beseitigung des Hyperaldosteronismus verhindern. Goodwin *et al*. (127) zeigten, dass diese begleitenden Nebeneffekte bei Hyperaldosteronismus durch die Gabe von $1,25(OH)_2$Vitamin D_3 und supplementärem Ca^{2+} verringert werden. Vitamin D verringert die Expression von PTH, die Gabe von Ca^{2+} gleicht die extrazelluläre Hypocalcämie und damit den Trigger der PTH-Ausschüttung aus.

Nun gehen wir (1) *davon aus, dass ein Teil der Pathologie des primären Hyperaldosteronismus auf einem sekundären Hyperparathyreoidismus und der Wirkung von PTH beruht.*

Da auch Aldosteron direkte Wirkungen auf den intrazellulären Ca^{2+}-Spiegel besitzt und eine Aktivierung der PBMCs durch Aldosteron alleine nicht auszuschließen ist, ist PTH als Auslöser zumindest als alternativer Signalweg denkbar. (29) Vidal *et al*. (26) zeigten in einem Tierversuch, dass die Versuchstiere nach Entfernung der Nebenschilddrüsen

(Parathyreoidektomie, PTx) trotz hohen Aldosteronwerten vor einer Ca^{2+}-Überladung der PBMCs geschützt sind. Auch der oxidativem Stress war nachfolgend in den PBMCs der Versuchstiere reduziert. Die Versuchstiere zeigten also trotz hoher Aldosteronwerte geringere Aktivierung der PBMCs nach PTx, was für den aktivierenden Einfluss von PTH auf Entzündungszellen spricht.
Interessanterweise ist diese Studie auch auf $gp91^{phox}$-positive Zellen eingegangen, die sich in der Gefäßwand von Koronargefäßen und im perivaskulären Raum von rechtem und linkem Ventrikel befanden. Diese Zellen sind vornehmlich inflammatorische Zellen und Myofibroblasten und waren in der Gruppe der mit Aldosteron behandelten Tiere erhöht. In der Vergleichsgruppe der Tiere nach PTx war das Remodelling der untersuchten Gewebe abgeschwächt. (26)

Zusammenfassend können wir (1) *also sagen, dass ein sekundärer Hyperparathyreoidismus nach Hyperaldosteronismus für einen Teil der Aldosteronwirkung verantwortlich ist oder diese zumindest unterhält.*

Diese Hypothese wird auch von Rodríguez-Ayala *et al*. (128) und von Amann *et al*. (129) unterstützt, die einen schützenden Effekt einer PTx für die Entstehung einer myokardialen Hypertrophie und Fibrose bei Ratten nachwiesen.
Kardiomyozyten besitzen außerdem PTH-Rezeptoren, sodass die pathophysiologischen Effekte eines Hyperaldosteronismus unter Umständen nicht nur über inflammatorische Zellen, sondern direkt an den Herzmuskelzellen entstehen könnten. Bei Vidal *et al*. (26) ließen sich auch in Geweben von Herz- und Skelettmuskel eine erhöhte, intrazelluläre Ca^{2+}-Last nach vermehrter Aldosteronexposition nachweisen, welche durch eine PTx verhindert werden konnte. Die Mitochondrien der Herzmuskelzellen geraten dabei durch eine gestörte, intrazelluläre Ca^{2+}-Homöostase vermehrt in oxidativen Stress und erhöhen das Öffnungspotential für Membran gebundene, mitochondriale Permeabilitätstransitionsporen (engl. *mitochondrial permeability transition pore*, mPTP). (130) Dieser Mechanismus kann die Nekrose der Herzmuskelzelle nach sich ziehen. (131) Abschließend muss noch erwähnt werden, dass umgekehrt auch PatientInnen mit primären Hyperparathyreoidismus einen konsekutiv erhöhten Plasmaspiegel von Aldosteron besitzen. (132) Darüber hinaus steigert PTH selbst die basale Steroidhormonausschüttung in den Nebennierenrindenzellen und regt damit auch die Ausschüttung von Aldosteron an.

(23) Die Ergebnisse sprechen dafür, dass sich die beiden Hormonsysteme gegenseitig beeinflussen und aktivieren. (131)

2.5.3 Studienhintergrund

Aldosteron stellt einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei PatientInnen mit PA da. Die chronisch erhöhten Aldosteronwerte regen über die Verluste von Ca^{2+} und Mg^{2+} Gegenregulationsmechanismen an, die ihrerseits Nebenwirkungen besitzen. Zu diesen Gegenregulationsmechanismen gehört das Hormonsystem des PTH (→ s. Kap. 2.5), das sekundär erhöht ist und selbst einen unabhängigen Risikofaktor für einen Hypertonus und kardiovaskuläre Ereignisse darstellt. (5,26,72,102)
Studien am Menschen zu dieser Thematik sind kaum vorhanden, die Datenlage ist daher spärlich. Trotzdem gibt es einige Anhaltspunkte, dass Aldosteron und Parathormon auch beim Menschen miteinander assoziiert sind. (22,24) Zwar gibt es bereits vom Umfang kleinere, ältere Studien, die auf den Zusammenhang von Aldosteron und Parathormon hinweisen. Diese Studien sind jedoch durch eine fehlende Charakterisierung von Vitamin D- und Kalziummetabolismus limitiert. (133,134)
Generelles Ziel ist es nun die Datenlage auch beim Menschen zu untermauern und mit den Ergebnissen aus den Tiermodellen zu vergleichen. Da ein chronischer, messbarer Aldosteronexzess beim Menschen nur unter gewissen Umständen existiert, sind Versuche und Studien zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus und seinen Effekten am Menschen schwierig. Bei PatientInnen mit PA existiert jedoch vor einer Therapie genau ein solches Übermaß an Aldosteron, sodass jene PatientInnen noch vor Therapiebeginn auf das Bestehen eines sekundären Hyperparathyreoidismus untersucht werden sollen. Zu diesem Zweck werden im Rahmen der GECOH-Studie hypertensive PatientInnen zuerst auf das Vorhandensein eines PA kontrolliert, um dann ihre PTH-Werte zu bestimmen und mit denen von PatientInnen mit EH zu vergleichen. Um das Aldosteron als auslösende Ursache zu evaluieren, werden die Werte von Aldosteron und PTH bei diesen PatientInnen anschließend auch nach der Therapie ermittelt. Es soll gezeigt werden, dass sich dieser reaktive Hyperparathyreoidismus im Umkehrschluss auch mit Therapiebeginn und damit regressivem Aldosteron rückläufig zeigt. (1)

2.5.4 Studienziele und Ziele der Diplomarbeit

Die Studienziele der GECOH Studie sind nun zum einen das Sammeln von Daten und Parametern und die Interpretation von Zusammenhängen der erhobenen Werte bei PA. Zum anderen werden Screeningmethoden und diagnostische Tests für PA in ihrer Validität evaluiert. (1,102)
Trotz weiter Verbreitung der ARR und AARR als Screeningtests für PA fehlt in vielen Fällen eine standardisierte Durchführung und eine genauere Beschreibung der Tests, sodass die Vergleichbarkeit eingeschränkt ist. (99) Vielfach werden PatientInnen mit IHA außer Acht gelassen, weil ein Goldstandard für die Fallfindung fehlt und weil die Diagnose IHA schwieriger zu stellen ist als die Diagnose APA. Auch die Verwendung von PRA statt der ARC und eine geringere Möglichkeit der Standardisierung haben Auswirkungen auf die Validität der Studien. Hinzu kommen Unterschiede in der Auswertung der einzelnen Laboratorien selbst. (95,96,102)
Auch andere Faktoren, wie Medikation, Alter, Zeitpunkt der Blutabnahme, Sitzposition und Salzzufuhr beeinflussen die Quotienten ARR und AARR (→ s. Kap. 2.2.4.7) und wurden in älteren Studien außer Acht gelassen. Sie müssen noch weiter validiert werden, um eine Vergleichbarkeit verschiedener Studien zu gewährleisten. (102)

Die GECOH Studie wurde nach standardisierten, diagnostischen Verfahren durchgeführt, die der aktuell gültigen Datenlage in der Literatur entsprechen. (72,93,135) Die Hauptziele der Studie im Hinblick auf die diagnostischen Schritte des PA als diagnostischen Test sind folgende (102):

1. Zum einen wird die Testgenauigkeit der AARR evaluiert, indem Sensitivität und Spezifität für die PA Diagnose determiniert werden.

2. Außerdem wird auch der Kochsalzbelastungstest[14] (engl. *saline infusion test*, SIT) hinsichtlich seiner Genauigkeit überprüft.

3. Dann wird der Einfluss von Betablockern auf die AARR ermittelt

[14] Der SIT wird in der deutschen Literatur als Kochsalzinfusionstest oder Kochsalzbelastungstest angegeben. (143,144)

4. und bei den ersten 100 PatientInnen werden verwendeten Labormethoden für Aldosteron und Renin mit anderen verbreiteten und gültigen Assays verglichen.

5. Weiters ist es Ziel der Studie die Testgenauigkeit der ARR zu beurteilen und mit der von der AARR zu vergleichen.

6. Schließlich wird der SIT mit der PA Diagnosevariante verglichen, die auf der Aldosteronkonzentration im 24-Stunden-Sammelurin basiert.

Neben der Evaluierung der Screeningverfahren ist es Ziel der GECOH-Studie signifikante Änderungen im PTH-Spiegel, Kalziumwerten und Vitamin D-Status bei PatientInnen mit PA festzustellen und Unterschiede zum EH hinsichtlich des PA und dessen Therapie zu evaluieren. (1)

Diese Diplomarbeit verfolgt das Ziel die im Rahmen der in der GECOH-Studie gewonnenen Daten der Aldosteron- und PTH-Werte bei PA in Beziehung zu setzen und zu den Zeitpunkten vor und nach einer spezifischen Therapie der jeweiligen Ursache miteinander zu vergleichen. Die Diplomarbeit wurde als Paper in *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (J Clin Endocrinol Metab, January 2012, 97(1):E75–E79) unter folgendem Titel publiziert (1):„Hyperparathyroidism in Patients with Primary Aldosteronism: Cross-Sectional and Interventional Data from the GECOH Study“.

2.5.4.1 Gruppenvariablen und Nullhypothese(n)

Für die statistischen Analysen werden die eingeschleusten PatientInnen zum einen in Gruppen gemäß ihrer Diagnose EH (Gruppe EH) oder PA eingeteilt. Dann wird die Gruppe der PatientInnen mit PA vor der Therapie (*PA before therapy*, Gruppe PABT) und nach der Therapie (*PA after therapy*, Gruppe PAAT) dargestellt bzw. verglichen. (1)

Für die zentrale Fragestellung, ob bei PatientInnen mit PA reaktiv PTH erhöht ist, werden die Gruppe der PatientInnen mit EH und die Gruppe der PatientInnen mit PABT verglichen (EH vs. PABT): (1)

Die erste Nullhypothese H_0 besagt, dass es keinen Unterschied in den Gruppen der PatientInnen mit PA und EH im Bezug auf erhöhte PTH-Werte gibt.

$$H_0: PTH_{EH} - PTH_{PABT} = 0$$
$$H_1: PTH_{EH} - PTH_{PABT} \neq 0$$

Das Ergebnis soll über einen simplen Unterschied hinaus gehen und mit unserer Theorie der reaktiven PTH-Werterhöhung bei PatientInnen mit PA einhergehen. Deswegen berücksichtigen wir die Richtung der PTH-Wertänderung und weisen auf die vermutete reaktive Steigerung der PTH-Spiegel hin. Die Richtung muss im Signifikanzniveau berücksichtigt werden ($p < 0.025$).

Die erste (korrigierte) Nullhypothese H_0 besagt also, dass es keinen Anstieg von PTH und damit erhöhte Werte in der Gruppe der PatientInnen mit PA verglichen mit der Gruppe der PatientInnen mit EH gibt.

$$H_0: PTH_{EH} - PTH_{PABT} \geq 0$$
$$H_1: -H_0$$

Sollte sich im Laufe der Analyse zeigen, dass es keinen Unterschied in den Gruppen gibt und PatientInnen mit PA keine erhöhten PTH-Werte haben, werden wir die Nullhypothese beibehalten. Es gäbe in diesem Fall keinen Anhaltspunkt für einen sekundären Hyperparathyreoidismus bei Hyperaldosteronismus beim Menschen. Wären die PTH-

Werte über das Niveau der PatientInnen mit EH erhöht würden wir H_0 ablehnen und H_1 annehmen, ein Zusammenhang von Aldosteron und PTH läge dann nahe. (1)

Um diesen Sachverhalt für das Aldosteron als Auslöser erhöhter PTH-Werte zu bestätigen werden die Werte von Aldosteron und PTH der PatientInnen im Umkehrschluss auch nach Therapie dargestellt und mit den Werten vor Therapie verglichen (PABT vs. PAAT). In der Therapie werden dabei medikamentöse und chirurgische Therapie in einer Gruppe zusammengefasst (PAAT). (1)

Die zweite Nullhypothese H_0 sagt aus, dass es keinen Unterschied in den Gruppen der ProbandInnen mit PA vor und nach Therapie bezogen auf ihre PTH-Werte gibt.

$$H_0\text{: } PTH_{PABT} - PTH_{PAAT} = 0$$
$$H_1\text{: } PTH_{PABT} - PTH_{PAAT} \neq 0$$

Stellt sich heraus, dass die Werte von PTH vor und nach Therapie nicht signifikant von einander abweichen, werden wir die Nullhypothese beibehalten. Aldosteron als Auslöser von eventuell erhöhten PTH-Werten ist daher unwahrscheinlich oder der Zusammenhang nicht unmittelbar gegeben. Da wir für Aldosteron und PTH einen positiven Zusammenhang annehmen und die PTH-Werte nach Therapie nicht nur unterschiedlich, sondern auch erniedrigt, also gerichtet sein sollen, müssen wir das Signifikanzniveau erneut halbieren, um H_1 annehmen zu können ($p < 0.025$). Die Null- und Alternativhypothese müssen daher lauten: (1)

Die zweite (korrigierte) Nullhypothese H_0 sagt aus, dass es keinen Abfall der PTH-Werte in den Gruppen der ProbandInnen mit PA vor und nach Therapie gibt.

$$H_0\text{: } PTH_{PABT} - PTH_{PAAT} \leq 0$$
$$H_1\text{: } -H_0$$

3 Methodik

3.1 Studiendesign

Die *Graz Endocrine Causes Of Hypertension* (GECOH) Studie ist eine Single-Center-Studie, die an der Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der Medizinischen Universität Graz durchgeführt wurde. Die ProbandInnen wurden zum routinemäßigen Screening eines endokrinen Hypertonus an die Ambulanz der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel überwiesen. Die Studie hielt sich dabei an das *statement for reporting studies of diagnostic accuracy* (STARD) und an die Deklaration von Helsinki. (102,136)

3.2 Studienablauf

Alle PatientInnen, die auf eine Form des endokrinen Hypertonus untersucht werden sollen, unterziehen sich einem Screening für PA. Sie stellen bereits ein PatientInnenkollektiv mit erhöhter Prävalenz an PA dar (vgl. dazu Kap.2.2.4.5), daher ist eine größere Vortestwahrscheinlichkeit zu erwarten. Der erste Tag der Studienteilnahme dient der Bestimmung der AARR, womit auch Aldosteronkonzentration ermittelt wird. (72,102)

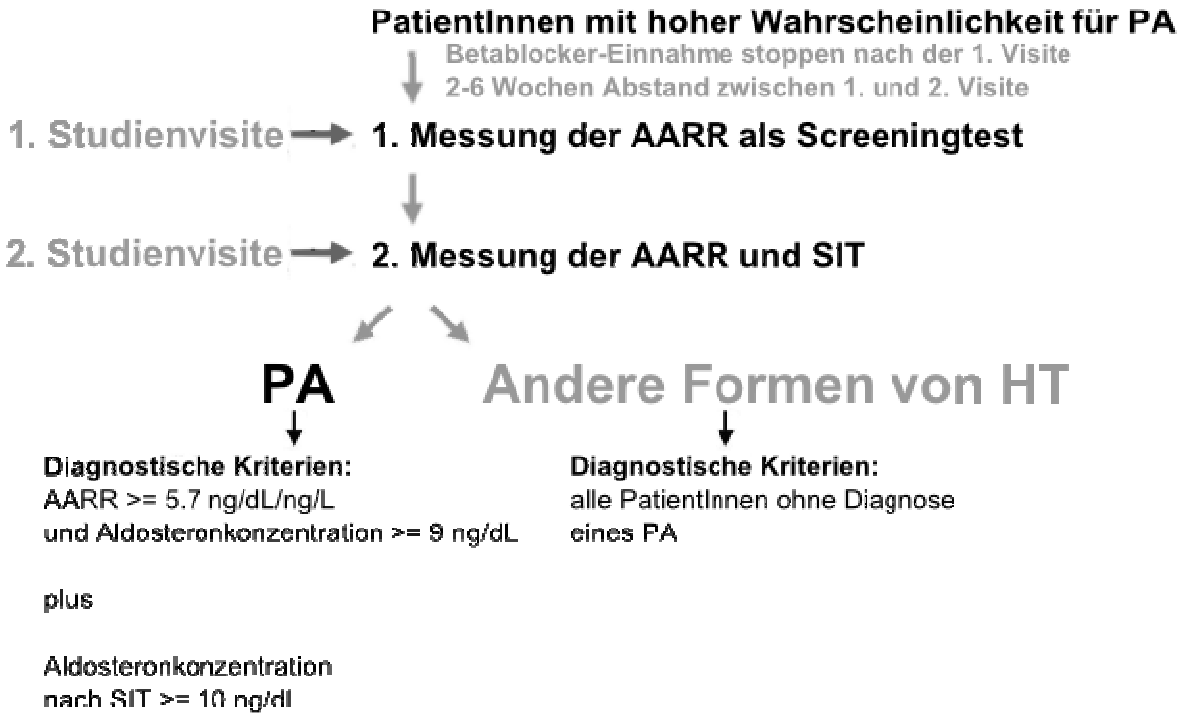

Abb. 10: Ablauf der GECOH-Studie mit diagnostischen Kriterien für PA und andere Formen des HT. PA: Primärer Hyperaldosteronismus; AARR: Aldosteron-Reninkonzentrations -Quotient; SIT: Kochsalzbelastungstest; HT: arterieller Hypertonus; >= statt ≥ (72,102)

Der weitere Ablauf besteht grundsätzlich aus einer zweiten Studienvisite mit erneuter Aldosteronkonzentrations- und AARR-Bestimmung. Als Bestätigungstest dient ein anschließender Kochsalzbelastungstest umd die Supprimierbarkeit des Aldosterons durch Kochsalzzufuhr zu evaluieren. Erst bei Vorhandensein aller oben angeführten (s. Abb. 10) diagnostischen Kriterien kann die Diagnose des primären Hyperaldosteronismus gestellt werden, andernfalls muss von einer anderen Form des arteriellen HT ausgegangen werden. (102)

3.2.1 Erste Visite: Screeningtest

In der GECOH-Studie wird die AARR als Screeningmethode für PA bestimmt, die als Aldosteron in ng/dL dividiert durch die aktive Reninkonzentration in ng/L definiert ist. Eine erhöhte AARR bedeutet daher eine übermäßig erhöhte Aldosteronkonzentration im Vergleich zu seinem stimulationsfördernden Faktor Renin.

Als Grenzwert für ein positives Ergebnis wurde ein *cut-off*-Wert der AARR von ≥5.7 ng/dL entsprechend aktueller Richtlinien herangezogen. Dieser entspricht der ARR von 30, die als Aldosteron in ng/dl dividiert durch die PRA in ng/ml/h definiert ist (→ s. Kap. 2.2.4.6) und damit mit den empfohlenen Leitlinien einhergeht. (72) Außerdem musste für ein positives Ergebnis des Screeningtest auch eine Aldosteronkonzentration ≥9 ng/dL vorliegen, weil PatientInnen mit PA nachweislich keine niedrigere Konzentration aufweisen. (102) Im Gegensatz dazu können Funder *et al*. (72) für die ARR keinen definitiven *cut-off*-Wert vorschlagen, weil die Variabilität in Assays verschiedener Laboratorien zu groß ist.

3.2.1.1 Testkonditionen und Messung der Quotienten

Nach Funder *et al.* (72) ist die ARR am sensitivsten wenn die Blutproben am Morgen abgenommen wurden, nachdem die PatientInnen mindestens zwei Stunden wach waren und mindestens 5 bis 15 Minuten gesessen haben. Medikamente, welche die Quotienten stark beeinflussen, sollten bereits einige Zeit vor den Tests abgesetzt werden und bei Bedarf vorübergehend durch Medikation ersetzt werden, die nur einen geringen Einfluss auf die ARR/AARR haben. Zu diesen zählen z.B. Verapamil, Hydralazin, Prazosin, Doxazosin und Terazosin. (72,102)
In der Vorbereitung zur Bestimmung der ARR sollte nach Funder *et al.* (72)

1.) generell die Korrektur einer Hypokaliämie unternommen werden, dabei sollte bei den Blutabnahmen auch auf Hämolyse durch Abnahmefehler oder prolongierte Stauung geachtet werden.

2.) Der Patient sollte im Vorfeld ungehindert Natrium mit der Nahrung zu sich nehmen dürfen,

3.) sollte die Absetzung interferierender Substanzen, wie Spironolacton, Eplerenon, Amilorid und Triamteren, kaliuretischen Diuretika und Produkten aus Süßholz (Lakritze, Kautabak, etc.) erfolgen,

4.) auch die Einnahme der bereits angesprochenen Medikamente (→ s. Kap. 2.2.4.7) sollte mindestens zwei Wochen vor Testbeginn beendet werden

5.) Um die medikamentöse Kontrolle der Hypertonie weiterzuführen, kann mit der vorübergehenden Umstellung auf Medikamente mit geringeren Effekten auf die ARR begonnen werden

6.) Auch orale Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie haben Einfluss auf die PRA, durch Eingreifen in Östrogen- und Angiotensinhaushalt (→ s. Kap. 2.2.4.7) und sollten bei Möglichkeit nicht eingenommen werden.

In der Blutabnahme sollten die bereits angeführten Maßnahmen, wie Zeitpunkt am frühen Vormittag (Patient ist zwei Stunden wach, sitzt 5-15 Minuten), eine sorgfältige Blutabnahmetechnik und Weiterverarbeitung (bei Raumtemperatur lagern und nicht auf Eis legen, weil das die Bildung von aktiven Renin fördert) beachtet werden. (72)
Bei der Beurteilung müssen Faktoren berücksichtigt werden, die Einflüsse auf die ARR haben. Das sind (72):

1.) Alter über 65 Jahre. Renin kann mehr als Aldosteron vermindert sein, sodass die ARR erhöht sein kann.

2.) Zeitpunkt, Ernährungsgewohnheiten, Körperhaltung bzw. Körperposition

3.) Medikation

4.) Methodik der Blutabnahme und etwaige Komplikationen

5.) Kaliumspiegel

6.) Kreatinin-Spiegel als Zeichen der Niereninsuffizienz

3.2.1.2 Testkonditionen der GECOH-Studie

Die ProbandInnen der GECOH-Studie werden informiert, dass sie nüchtern zu den Studienvisiten kommen sollen, d.h. mindestens 12 Stunden über Nacht keine Nahrung zu sich nehmen dürfen. Rauchen und die Einnahme antihypertensiver Medikation sind am Morgen vor der Blutabnahme nicht erwünscht. Der/die Patient/in erhält gemäß den

Guidelines keine Anweisungen für eine restriktive Kochsalzaufnahme bei den Mahlzeiten. (72,102)
Die Blutabnahmen für die Bestimmung der AARR und der ARR finden zwischen 8:00 und 11:00 Uhr statt, nachdem die TeilnehmerInnen mindestens zwei Stunden wach waren und zehn Minuten gesessen haben. Bei der Blutabnahme selbst wurde sorgfältig darauf geachtet keine Hämolyse oder prolongierte Stase des abgenommenen Blutes zu verursachen. (102)
Der Blutdruck wird mittels der Methode nach *Korotkoff* nach fünf minütiger Ruhephase bestimmt und mit Hilfe eines klassischen Blutdruckgeräts (Sphygmomanometer) mit passender Manschette gemessen. SBP und DBP werden an beiden Armen bestimmt und als Mittelwert beider Messungen aufgezeichnet. Darüber hinaus werden Größe und Gewicht mit leichter Kleidung und ohne Schuhe bestimmt. (1)

3.2.2 Zweite Visite: Bestätigungstest

Zwei bis sechs Wochen nach dem ersten Test werden alle StudienteilnehmerInnen entsprechend den Leitlinien einem zweiten Test zur Bestätigung der Diagnose unterzogen. (72) Dieser Test besteht sowohl aus einer erneuten AARR-Bestimmung, als auch aus der Durchführung eines SIT. Die zweite Durchführung einer AARR-Messung ist notwendig um PatientInnen mit PA sicher zu erfassen bzw. nicht zu übersehen. (102,137) Sie wird ebenfalls nach einer Wartezeit von zehn Minuten im Sitzen durchgeführt. Der anschließende SIT erfolgt noch am gleichen Tag der zweiten Studienvisite und erfolgt nach einer Liegezeit der/des Patientin/en von einer Stunde. (102)

3.2.2.1 SIT – Kochsalzbelastungstest

Der SIT ist ein einfacher, sicherer und vergleichsweise billiger Bestätigungstest für die PatientInnen mit positivem Screeningtest, d.h. erhöhter AARR. (72,138) Die Testung besteht aus der kontinuierlichen Infusion von 2 Litern 0,9% Kochsalzlösung i.v. über vier Stunden und beginnt zwischen 9:00 und 9:30 Uhr. Nach der Infusion wird erneut Blut abgenommen und die Aldosteronkonzentration bestimmt. Dabei wird eine Konzentration von ≥10 ng/dL als positives Testergebnis erachtet. (102,139)
Zusätzlich werden bei den StudienteilnehmerInnen vor der Durchführung des SIT auch die Natriumausscheidung im 24-Stunden-Urin und die Aldosteronkonzentration gemessen.

Eine Ausscheidung über 200 mmol im 24-Stunden-Harn gilt als Anzeichen für hohen Salzkonsum mit der Nahrung und zusammen mit einer reflektorisch nicht unterdrückten Aldosteronausschüttung als Hinweis für PA. Daher bedeutet eine Aldosteronkonzentration von ≥ 12 µg über 24 Stunden neben erhöhter Natriumexkretion als Teil eines zweiten Bestätigungstests für PA. Bei Überschreiten dieser Grenze wird er als Gültigkeitsvergleich zum SIT herangezogen und bei den betreffenden PatientInnen evaluiert. (63,102)

3.2.3 Diagnose des PA

3.2.3.1 Diagnostische Kriterien

Um die Diagnose eines PA zu stellen muss mindestens einer der AARR-Bestimmungen ≥ 5,7 bei gleichzeitiger Aldosteronkonzentration von ≥ 9 ng/dL aufweisen. Außerdem muss die Diagnose durch einen SIT bestätigt werden. Diese Vorgangsweise basiert auf den allgemeinen Empfehlungen und Leitlinien, die einen positiven Screeningtest (AARR) und einen positiven Bestätigungstest (SIT) vorsehen. (72,76,93,102)

3.2.3.2 Subtyptestung und weiteres Vorgehen

Nach der Diagnosestellung wird der Subtyp des PA und damit die Art der weiteren Behandlung des/der Betroffenen festgelegt. Die PatientInnen unterziehen sich einem CT und einer selektiven Nebennierenvenen-Blutentnahme (engl. *adrenal venous sampling*, AVS) um zwischen IHA und APA zu unterscheiden. Eine CT alleine wäre nicht aussagekräftig, da die generelle Wahrscheinlichkeit ein Inzidentalom (→ s. S. **Fehler! Textmarke nicht definiert.**, Fußnote [7]) zu finden bei 6 % liegt und keine sichere Diagnose zulässt. (1,93)

Anschließend werden die PatientInnen einer chirurgischen Therapie bei APA oder einer medikamentösen Therapie mit MRA bei IHA zugeführt. Wird eine Operation nicht gewünscht oder ist sie aus irgendeinem Grund nicht möglich, können auch PatientInnen mit APA eine Therapie mit MRA erhalten. Die PatientInnen werden nach erfolgter Therapie in einer Nachsorgeuntersuchung an der Ambulanz der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel betreut. (1,93)

3.3 Studienpopulation

Funder *et al*. (72) empfehlen für das Screening PatientInnengruppen mit einer erhöhten Vortestwahrscheinlichkeit für PA. Diese ist durch die Überweisung an die Ambulanz der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel zur Abklärung des endokrinen HT bereits gegeben. Die StudienteilnehmerInnen sind ausnahmslos erwachsene PatientInnen ≥18 Jahre, die eine Aufklärung erhalten und eine schriftliche Einwilligung (*informed consent*) zur Studie abgegeben haben. (102)

3.3.1 Einschlusskriterien

Das Haupteinschlusskriterium für die GECOH-Studie ist ein arterieller HT entsprechend den aktuellen Guidelines. Der durchschnittliche, in der Ambulanz gemessene Blutdruck muss an mindestens zwei unterschiedlichen Messungen ≥ 140 mmHg systolisch und/oder ≥ 90 mmHg diastolisch betragen. Die vergleichbaren Grenzwerte bei 24-Stunden-Blutdruckmessung entsprechen einem SBP ≥ 125 mmHg und/oder einem DBP ≥ 80 mmHg. Weitere Einschlusskriterien sind zuhause gemessene Werte von SBP ≥ 130 mmHg und/oder einem DBP ≥ 85 mmHg oder eine vorrausgegangene, antihypertensive Therapie. (102)

3.3.2 Ausschlusskriterien

Um die analysierte Testgenauigkeit der AARR nicht durch falsch-positive oder falsch-negative Ergebnisse zu verfälschen werden PatientInnen mit entsprechender Grunderkrankung oder Begleitmedikation ausgeschlossen (→ s. Kap. 2.2.4.7). Auch die Kontraindikation für einen SIT wird als Ausschlusskriterium gewertet. (102)
Auch PatientInnen mit schweren Allgemeinerkrankungen werden von der GECOH-Studie ausgeschlossen. Hierzu zählen Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate[15] von < 30 ml/min/1.73 m^2, schwere Leberinsuffizienz mit Klasse B oder C nach Child-Pugh oder schwere Herzinsuffizienz mit NYHA-Stadium 3 oder 4. Dann werden PatientInnen

[15] Die glomeruläre Filtrationsrate (engl. *glomerular filtration rate*, GFR) wurde nach der MDRD Formel berechnet, 173 m^2 beziehen sich auf die durchschnittliche Körperoberfläche eines Menschen. (145)

mit der Anamnese eines akuten Koronarsyndroms in den letzten 2 Wochen, mit einer immunsupprimierenden Therapie, Glucokortikoidtherapie, laufender Chemotherapie, Schwangerschaft oder einer finalen Krankheit mit einer zu erwartenden Lebenserwartung unter einem Jahr ausgeschlossen. Schließlich werden auch diejenigen ausgegliedert, die zwar zuerst für die Teilnahme an der GECOH-Studie qualifiziert waren, jedoch im Laufe der Studie irgendeines der oberen Ausschlussgründe erfüllen. (102)

3.3.3 Begleitmedikation

Die Dauermedikation der ProbandInnen kann grundsätzlich beibehalten werden außer mit Medikamenten, die signifikant mit den von Aldosteron mediierten Effekten interferieren. Diese Medikamente müssen mindestens 4 Wochen vor dem Einschluss in die GECOH-Studie abgesetzt werden. Eine möglicherweise bestehende, weitere Begleitmedikation wird nicht geändert. Diese Verfahrensweise ist konform mit den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien und zeigt keine Änderungen der Testgenauigkeit der ARR durch eine begleitende antihypertensive Therapie. Ob das auch für die aktuell verwendete AARR gilt, bleibt abzuwarten und benötigt weitere Studien. (63,102)
Eine Therapie mit Beta-Blockern wird erst nach der ersten Studienvisite und dem erfolgten Screeningtest gestoppt. Beta-Blocker haben einen enormen Einfluss auf die AARR, weil sie den Reninspiegel stark beeinflussen bzw. absenken, die Aldosteronkonzentration jedoch nur unmerklich ändern. Um die Testgenauigkeit der AARR im Bezug auf Beta-Blocker zu untersuchen, wird nun die Betablocker-Einnahme zwar zur ersten Visite beibehalten, zur zweiten Visite jedoch abgesetzt. Als eventuelle Ersatztherapie bei schlechter Blutdruckkontrolle der ProbandInnen wird die Therapie auf andere Medikamente umgestellt, wie z.B. Verapamil, Hydralazin, Prazosin, Doxazosin und /oder Terazosin. Diese Medikamente haben einen geringeren Einfluss auf die AARR. (102)

3.4 Material und Methoden

Alle PatientInnen wurden auf Parameter des Kalziumhaushaltes untersucht. Zu diesen zählen Serumkalzium, Vitamin-D-Status, PTH und Kalzium im Harn. Außerdem wurden alle PatientInnen auch auf andere Formen des endokrinen HT untersucht (z.B. Phäochromozytom, Cushing-Syndrom). Dazu wurden systematisch Plasmametanephrine und mitternächtliche Cortisolwerte als Screeningtests gemessen und durch jeweilige routinemäßigen Bestätigungstests ergänzt. (1)

3.4.1 Labormethoden

Alle Parameter werden auf der Basis einer täglichen oder wöchentlichen Laborbestimmung erhoben. Mit der Blutabnahme erfolgt auch die Gewinnung eines Mittelstrahlurins für die Harnproben. Die Blutproben werden nach ihrer Abnahme innerhalb einer Stunde zentrifugiert. Sie werden entweder innerhalb von 4 Stunden weiter zur täglichen Messung frei gegeben oder für die wöchentlichen Analysen aufbewahrt. Die Aufbewahrung aller Proben erfolgt bei einer Temperatur von -20° Celsius, abgesehen von den Proben, die zur Bestimmung von Aldosteron herangezogen werden. Sie werden bei 4° Celsius bereit gehalten. (102)

Aldosteron wurde nach der Anleitung des Herstellers *Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, Texas, USA* aus gewonnenem EDTA Plasma bestimmt. Der verwendete Assay ist der Radioimmunoassay Active Aldosterone RIA DSL-8600, der eine Intra-Assay-Varianz (Intra-Assay-Variationskoeffizient) von 3.3 bis 4.5 % und eine Interassay-Varianz (Inter-Assay-Variationskoeffizient) von 5.9 bis 9.8 % aufweist. (1)

Intaktes PTH wurde im Plasma über einen Elektro-Chemilumineszenz Immunoassay bestimmt. Dieser wird an einem *Elecsys 2010* von *Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland*, durchgeführt und besitzt einen Normalwertebereich von 15– 65 pg/ml und eine Interassayvarianz von 5.7– 6.3 %. (1)

Die ARC wurde über einen RIA Assay der 3. Generation der Firma *DRG Instruments GmbH* bestimmt (Renin IRMA RIA-4541) und zeigt eine Intra- und

Interassayvarianzbereich von 0.6 – 4.5 and 2.7–14.5 %. 25(OH)D wurde über einen Chemilumineszenz-Assay IDS-iSYS 25-Hydroxyvitamin D der Firma *Immunodiagnostic Systems Ltd., Boldon, UK* auf einem *IDS-iSYS multidiscipline automated analyzer* gemessen. Der Varianzbereich innerhalb eines Tages beträgt 5.5 – 12.1 % und zwischen den Tagen 8.9 – 16.9 %. (1)

Serumkalzium und Harnkalzium wurden mit einem *Roche/Hitachi cobas c System Analyzer (Roche Diagnostics)*, alle anderen Parameter wurden im Routinelabor gemessen. (1)

3.4.2 Statistische Analyse

In Abhängigkeit ihrer Verteilung werden kontinuierliche Daten entweder als Mittelwerte ± Standardabweichung bei Normalverteilung oder als Median mit Interquartilbereich bei Schiefe angegeben. Kategoriale Variablen werden in Prozent (%) angezeigt, Analysen zur Kovarianz zwischen kategorialen Werten werden mit dem exakten Test nach *Fisher* vorgenommen. Nach der Gegenüberstellung der Normalverteilung der Parameter in den Gruppenvariablen mittels *Kolmogorow-Smirnow-Test* werden für die Testung auf Gleichheit der jeweiligen Mittelwerte T-Tests herangezogen. Die Analysen von unabhängigen Variablen, wie Vergleiche zwischen PatientInnen mit EH und PatientInnen mit PA, werden mittels T-Test bei unabhängigen Variablen (*unpaired Student's τ test*) durchgeführt. Die Vergleiche von abhängigen Variablen, wie die zwischen kontinuierlichen Parametern bei PatientInnen mit PA vor und nach Therapie, werden mit einen T-Test bei abhängigen Variablen (*paired Student's T test*) durchgeführt. Darüber hinaus werden für die Testung von Zusammenhängen zwischen kontinuierlichen Variablen Korrelationskoeffizienten nach *Pearson* berechnet. Dabei wurde ein $p < 0.05$ als statistisch signifikant und $p < 0.01$ als statistisch sehr signifikant erachtet und bei diesen P Werten eine Assoziation als gegeben angesehen. (1)

Für die statistischen Berechnungen der Publikation wurde SPSS Version 16.0, für die Diplomarbeit SPSS Version 19.0.0 (*SPSS Inc., an IBM Company*) verwendet. (1)

4 Ergebnisse

Zwischen Februar 2009 und April 2011 wurden 195 PatientInnen in die GECOH-Studie eingeschlossen. Drei TeilnehmerInnen wurden nachfolgend trotz erhöhter AARR von den Analysen ausgeschlossen, weil sie den SIT als zweiten Bestätigungstest verweigert hatten. Ein PA konnte so nicht sicher diagnostiziert oder ausgeschlossen werden. Unter den verbleibenden 192 PatientInnen befanden sich 10 PatientInnen mit PA und 182 mit EH. Andere Formen von endokrinem HT befanden sich nicht im analysierten PatientInnenkollektiv (Phäochromozytom und Cushing-Syndrom ausgenommen). Auch eine signifikante Nierenarterienstenose wurde in allen PatientInnen mit PA durch routinemäßige, bildgebende Verfahren ausgeschlossen. (1)

4.1 Basis-Charakteristika

Die Charakteristika der Studienpopulation sind in Tab. 3 und Tab. 4 aufgeführt. Die Tabellen zeigen die Gruppen der PatientInnen in Spalten aufgelistet. Sie präsentieren die Gruppen der PatientInnen mit EH, mit PA vor der Therapie (PABT) bei der ersten Studienvisite und mit PA nach der Therapie (PAAT) in einer Nachsorgeuntersuchung. Die Tabellen wurden auf Grund der Übersichtlichkeit in zwei Teile geteilt. Der erste Teil bildet vor allem die für die Diplomarbeit relevanten Variablen ab. Im zweiten Teil sind die restlichen der in der Publikation (1) abgebildeten Parameter aufgeführt.
Das Geschlechterverhältnis zwischen Frauen und Männern ist in allen Gruppen mit annähernd 3:2 gleich. In der Gruppe der PatientInnen mit EH befinden sich 108 und in den Gruppen PABT und PAAT 6 Frauen. Der Anteil an Frauen nach der Menopause (→ nicht in der Tabelle) liegt in der Gruppe mit EH bei 53.7 %, in den zwei Gruppen mit PA bei 50 %. Auch das durchschnittliche Alter von ca. 50 Jahren in den Gruppen unterscheidet sich nicht. Die PatientInnen in der Gruppe mit PA haben durchschnittlich einen höheren BMI mit 31.0 im Vergleich zu 28.5 kg/m^2 und fallen damit bereits in die Kategorie der Adipositas. (1,3)

Variable	Essentieller Hypertonus (**EH**)	PA vor Therapie (**PABT**)	PA nach Therapie (**PAAT**)	**EH** vs. **PAAT** p-Wert [a]	**PABT** vs. **PAAT** p-Wert [b]
n	182	10	10		
Alter (Jahre)	50.2 ± 15.7	50.1 ± 11.0		0.988	
Geschlecht weiblich	59.3 (n=108)	60.0 (n=6)		1.000	
PTH (pg/mL)	46.5 ± 20.9 (11.3 - 206.4)	67.8 ± 26.9 (38.0 - 118.4)	43.9 ± 14.9 (26.9 - 69.2)	0.002	0.023
Aldosteron (ng/dL)	16.0 (12.3 – 23.4)	33.6 (24.4– 67.8)	31.0 (9.1– 53.4)	<0.001	0.267
25-$(OH)_2$-D_3 (ng/mL)	30.5 ± 15.0 (8.0 – 87.0)	33.0 ± 23.7 (13.6 – 81.7)	41.2 ± 22.3 (17.8 – 85.3)	0.748	0.185
PRC (U/mL)	11.9 (5.9 – 28.2)	3.1 (2.8 – 4.4)	16.1 (10.2 – 24.1)	<0.001	0.001
AARR (ng/dl × µU per mL)	1.5 (0.6 – 2.8)	11.1 (5.1 – 21.8)	1.9 (0.7 – 3.4)	<0.001	0.005

Tab. 3: Teil 1 von 2 der Basis-Charakteristika der GECOH-Studienpopulation. (1) Kontinuierliche Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Median mit Interquartilbereich präsentiert. Die Tabelle wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit in zwei Teile gegliedert. PTH: Parathormon; 25-$(OH)_2$-D_3: Vitamin D Status; PRC: Plasma-Reninkonzentration; AARR: Aldosteron/aktiver Reninkonzentration-Quotient;

[a] p-Wert für T-Test bei unabhängigen Variablen für kontinuierliche Variablen und für exakten Test nach Fisher für kategoriale Variablen.

[b] p-Wert für T-Test bei abhängigen Variablen.

Variable	Essentieller Hypertonus (**EH**)	PA vor Therapie (**PABT**)	PA nach Therapie (**PAAT**)	**EH** vs. **PAAT** p-Wert	**PABT** vs. **PAAT** p-Wert
n	182	10	10		
BMI (kg/m^2)	28.5 ± 6.0	31.0 ± 7.1	NA	0.270	NA
SBP (mmHg)	154 ± 23	179 ± 22	149 ± 23	0.006	0.018
DBP (mmHg)	94 ± 13	108 ± 12	96 ± 13	0.005	0.050
Serum K^+ (mmol/L)	3.9 ± 0.4	3.2 ± 0.3	4.2 ± 0.4	<0.001	0.001
Serum Na^+ (mmol/L)	141 (140 – 143)	144 (142 – 146)	140 (138 – 142)	<0.001	0.001
Kreatinin (mg/dL)	0.90 (0.79 – 1.02)	0.88 (0.74 – 1.11)	1.16 (0.93 – 1.44)	0.676	0.005
Serum Ca^{2+} (mmol/L)	2.35 ± 0.10	2.26 ± 0.10	2.35 ± 0.12	0.013	0.100
Albumin–korrigiertes Ca^{2+} (mmol/L)	2.23 ± 0.10	2.14 ± 0.10	NA	0.006	NA
Serum Pi (mg/dL)	2.92 ± 0.55	2.52 ± 0.68	3.1 ± 0.5	0. 029	0.095
Harn-Ca^{2+} /Kreatinin-Ratio c	0.19 (0.11–0.31)	0.33 (0.12–0.53)	NA	0.094	NA

Tab. 4: Teil 2 von 2 der Basis-Charakteristika der GECOH-Studienpopulation. (1) Kontinuierliche Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Median mit Interquartilbereich präsentiert. Die Tabelle wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit in zwei Teile gegliedert. BMI: Body-Mass-Index; SBP: systolischer Blutdruck; DBP diastolischer Blutdruck; K^+: Kalium; Na^+: Natrium; Ca^{2+}: Kalzium; Pi: Phosphat; NA: nicht verfügbar;

[a] p-Wert für T-Test bei unabhängigen Variablen für kontinuierliche Variablen und für exakten Test nach Fisher für kategoriale Variablen.

[b] p-Wert für T-Test bei abhängigen Variablen.

4.2 Ergebnisse von Aldosteron und PTH

Wie zu erwarten ist zeigen die Gruppe der PatientInnen mit EH und der mit PABT deutliche Unterschiede in den Parametern des RAAS. In der Gegenüberstellung mit der Gruppe der TeilnehmerInnen mit EH sind die Spiegel von PTH in der Gruppe mit PA vor der Therapie sehr signifikant erhöht (EH vs. PABT, $p = 0.002$) und reduzieren sich nach der Therapie (PAAT) auf das Niveau der Vergleichsgruppe mit EH (*vgl.* Abb. 11). Die PTH-Werte unterscheiden sich dann signifikant von den PTH-Werten vor Therapie (PABT vs. PAAT, $p = 0.023$; vgl. Abb. 12). Bei PatientInnen mit IHA, die nach Diagnose mit einem MRA (zwei Patientinnen mit 25 mg Eplerenon täglich, drei mit 25-50 mg Spironolacton täglich) behandelt werden, ergeben die PTH-Werte (in Piktogramm pro Milliliter) 58.9 ± 15.5 vor und 47.1 ± 18.6 nach Therapie mit MRA ($p = 0.132$). Bei PatientInnen mit APA, die durch die chirurgische Entfernung eines histopathologisch gesicherten Nebennierenadenoms behandelt wurden, betragen die PTH-Spiegel 76.7 ± 34.4 vor und 40.6 ± 11.1 nach chirurgischer Intervention (p=0.077). (1)

Der BMI ist ein bekannter Prädiktor von PTH-Spiegeln, sodass die Parameter von PTH zuerst für BMI bereinigt bzw. adjustiert werden müssen. Auch nach dieser Anpassung bleiben die PTH-Spiegel signifikant erhöht in der Gruppe PABT ($p = 0.019$). Die Korrelationsanalysen nach Pearson von Aldosteron und PTH aller 10 PatientInnen ergeben einen Koeffizienten von r = 0.632 ($p = 0.050$) vor Therapie und einen Koeffizienten von r = - 0.368 ($p = 0.330$) nach Therapie. (1)

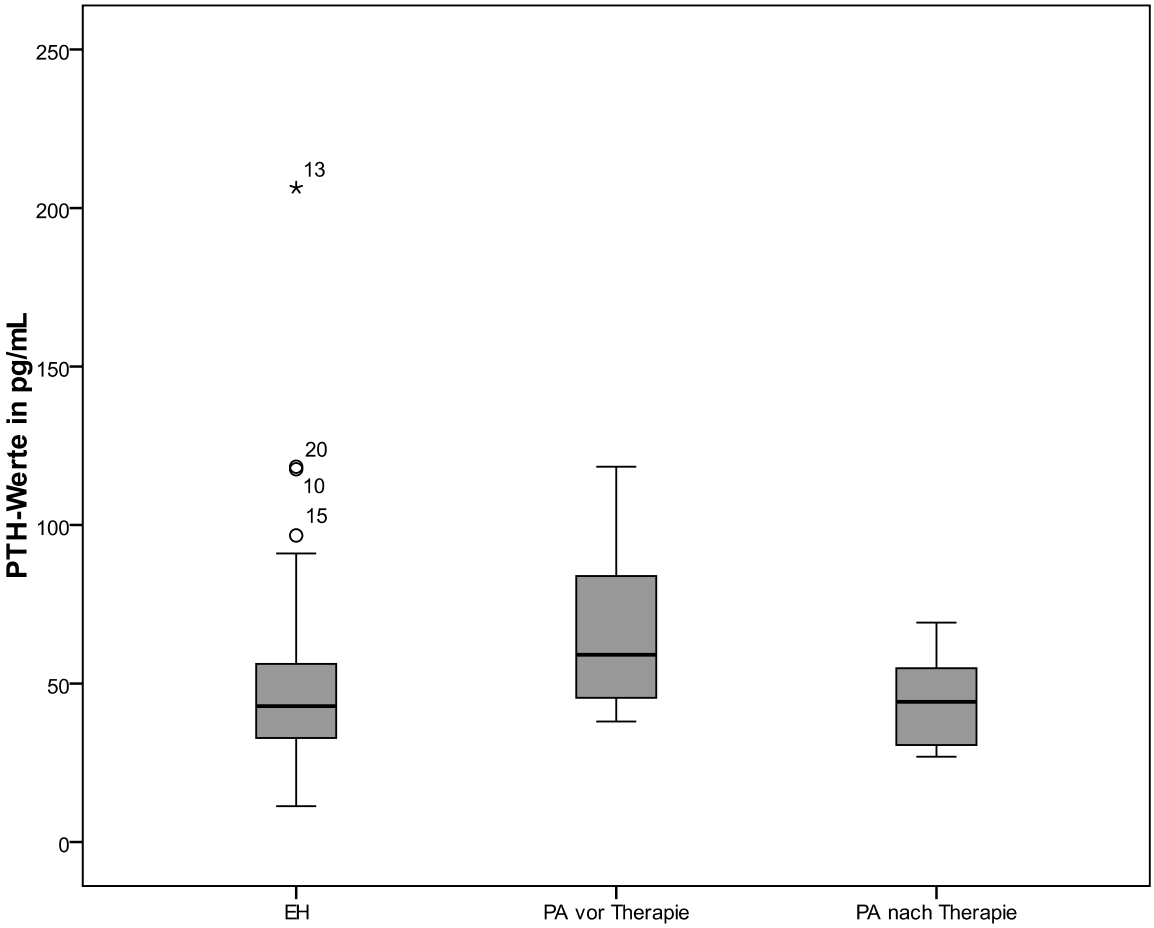

Abb. 11: Boxplot der Gruppen der PatientInnen mit EH im Vergleich zu jenen mit PA vor und nach Therapie. Die Therapien sind zusammengefasst; EH: essentieller Hypertonus, PA: primärer Aldosteronismus; 13: extremer Wert; 10, 15, 20: Ausreißer.

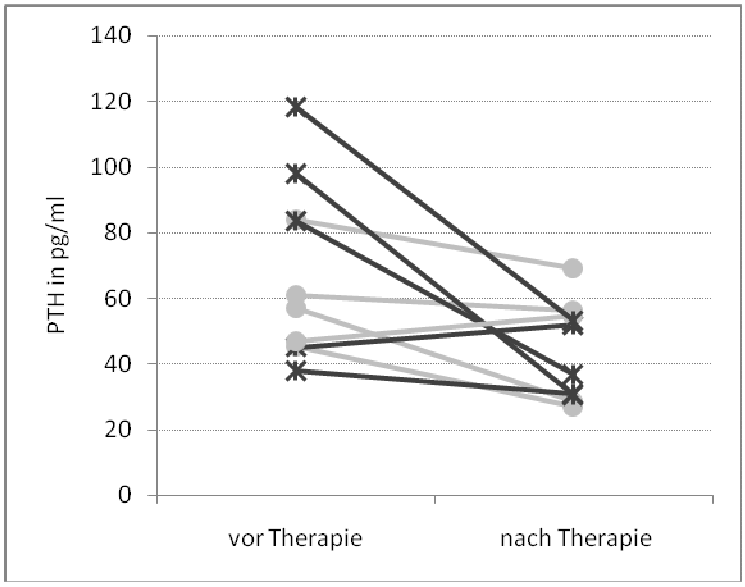

Abb. 12: PTH Serumkonzentrationen vor und nach spezifischer Therapie des PA. Die Therapie besteht entweder aus der chirurgischen Therapie der Nebenniere (dunkle Kreuze) oder der Therapie mit Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (*helle Kreise*). (1)

4.3 Weitere Ergebnisse

Im Einklang mit den erhöhten PTH-Werten sind sowohl Serumkalzium, als auch Albumin korrigiertes Kalzium signifikant erniedrigt bei PatientInnen mit PA im Vergleich zu jeden mit EH. Das Kalzium im Spontanharn, quantifiziert anhand des Harnkalzium/Kreatinin-Quotienten, ist in der Gruppe mit PA leicht erhöht, jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Es sind auch keine signifikanten Gruppenunterschiede in der Höhe der Spiegel des 25(OH)D zu sehen. In der ersten Visite haben nur ein(e) Patient(in) mit PA und 5 PatientInnen mit EH eine Supplementation mit Ca^{2+} und Vitamin D erhalten. Bei der Nachsorgeuntersuchung nach Therapiebeginn hat nur ein(e) weitere(r) Patient(in) mit PA mit einer Supplementation von Ca^{2+} und Vitamin D begonnen. Keine anderen Medikamente mit signifikantem Einfluss auf Kalziumhaushalt oder Knochenmetabolismus wurden bei PatientInnen mit PA verabreicht. (1)
Eine Diuretika-Einnahme war nicht signifikant verschieden bei PatientInnen mit PA und EH (50% vs. 39%, $p = 0.516$) und der Harnkalzium/Kreatinin-Quotient im Spontanharn war ähnlich zwischen den PatientInnen mit und ohne Diuretika [0.20 (0.12-0.32) vs. 0.17 (0.10-0.32), $P = 0.861$]. Außerdem gab es keine signifikante Korrelation der Änderungen von PTH und 25(OH)D vor und nach Therapie ($r = -0.314$, $p = 0.256$). (1)

4.4 Nachsorgeuntersuchungen

Nachsorgeuntersuchungen fanden nach einem medianen Zeitraum von 3.7 Monaten nach dem Start einer Therapie statt (gesamter Bereich von 0.3-19.5 Monaten). Für die Nachsorge der chirurgisch therapierten PatientInnen mit APA war ein Median von 1.0 Monaten (Bereich 0.4-15.9 Monaten) zu verzeichnen. PatientInnen mit IHA wurden nach einem medianen Zeitraum von 6.3 Monaten (Bereich 0.3-19.5 Monate) zur Nachsorgeuntersuchung bestellt. (1)

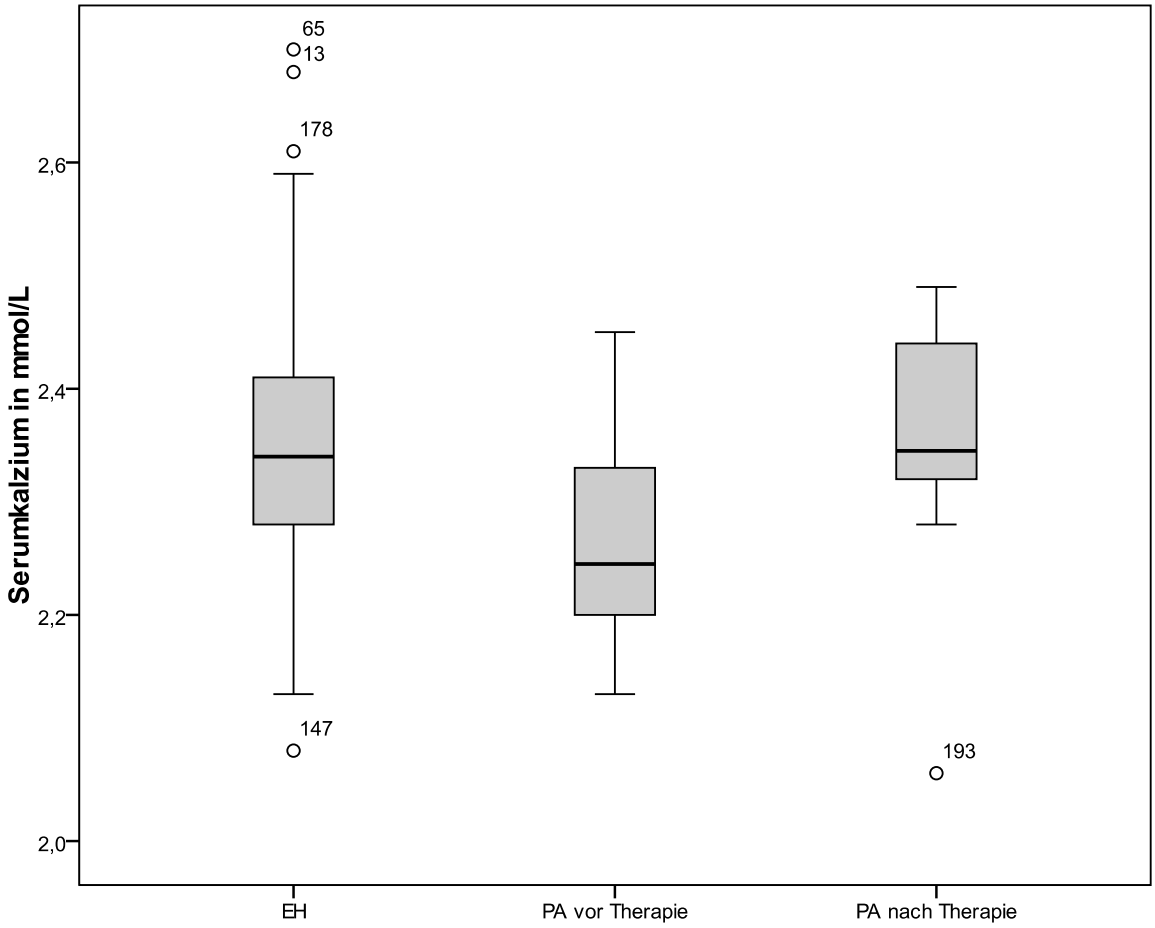

Abb. 13: Boxplot vom Serumkalzium in mmol/L bei PatientInnen mit EH, mit PA vor und nach Therapie. EH: essentieller Hypertonus; PA: primärer Hyperaldosteronismus; 13, 65, 147, 178, 193: Ausreißer; Die Studiennummer (z.B. Nr. 193) der PatientInnen stimmt nicht mit der Zahl der eingeschlossenen Fälle überein: eingeschlossene Fälle wie im Text, EH (182), PABT (10), PAAT (10).

Die Blutdruckeinstellung bei PatientInnen mit PA verbesserte sich nach Therapie oder blieb zumindest bei verringerter Dosis der Antihypertensiva gleich. Die PTH-Werte blieben auch in einer bei acht PatientInnen durchgeführten, zweiten Nachsorgeuntersuchung niedrig, welche nach einem medianen Zeitraum von 22.2 Monaten (Bereich 3.7-27.6 Monate) nach Therapiebeginn durchgeführt wurde. (1)

5 Diskussion

Wir (1) konnten mit dieser Arbeit zeigen, dass PTH-Spiegel bei PatientInnen mit PA signifikant unterschiedlich sind im Vergleich zu PatientInnen mit EH. Die erste Nullhypothese H_0 kann somit mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit abgelehnt und die Alternativhypothese H_1 angenommen werden (*vgl.* Kap. 2.5.4.1). Die erhöhten Werte sprechen für einen reaktiven d.h. sekundären Hyperparathyreoidismus bei PatientInnen mit PA. Zusätzlich sind die PTH-Werte nach zielgerichteter Therapie signifikant abfallend, sodass wir nicht nur die erste, sondern auch die zweite Nullhypothese H_0 mit hoher Wahrscheinlichkeit verwerfen können. Aldosteron ist also in der direkten Pathogenese des sekundären Hyperparathyreoidismus involviert. Gleichzeitig bedeutet das aber auch, dass sowohl chirurgische, als auch die medikamentöse Therapie mit MRA zielgerichtet sind.
Die Werte bei PA befinden sich nach Therapie auf dem Niveau der Vergleichsgruppe der PatientInnen mit EH. Im Bezug auf die Art der Therapie scheint eine chirurgische Therapie bei APA mit einem deutlicheren Absinken der PTH-Werte einherzugehen als eine medikamentöse Therapie bei IHA mit MRA. Für diese Schlussfolgerung sind jedoch die Subgruppen mit jeweils fünf PatientInnen zu klein bzw. nur mit Vorbehalt zu werten. (1)
Auch das Serumkalzium und das auf Albumin korrigierte Kalzium sind in der Gruppe der PatientInnen vor Therapie signifikant erniedrigt. Dieses Ergebnis ist schlüssig und geht in Kongruenz zur Pathogenese und den anderen Variablen einher: Aldosteron schwemmt neben einer vermehrten Rückresorption von Na^+ vor allem K^+ und Ca^{2+} über den Harn aus. In der Studie sind sowohl Na^+ in der Gruppe PABT höchst signifikant erhöht, als auch K^+ höchst signifikant erniedrigt im Vergleich zur Gruppe mit EH. Die Parameter von Na^+ und K^+ normalisieren sich auch nach Therapie und sind in der Gruppe PAAT sehr signifikant unterschiedlich im Vergleich zu den Gegebenheiten vor Therapie. Im Hinblick auf die Ausscheidung und den Verlust von Ca^{2+} lässt sich bei unbehandelten PatientInnen mit PA zwar ein Trend hin zur Hypercalciurie zu erkennen, die Ergebnisse sind jedoch im Vergleich zu PatientInnen mit EH statistisch nicht signifikant. (1)
Dieses Studienergebnis geht im Gegensatz zu der von Rossi *et al.* (134) veröffentlichten Studie auch auf den Status von Vitamin D der ProbandInnen ein, das ein bekannter Suppressor von PTH ist. Wir konnten jedoch keine signifikante Korrelation von PTH und 25(OH)D bei PatientInnen vor und nach Therapie feststellen. Auch die von Rossi *et al.*

(134) beschriebene Korrelation von Serumkalium und Serumkalzium konnten wir nicht bestätigen, obwohl ein Zusammenhang in der Theorie wahrscheinlich ist.

Sowohl Aldosteron, als auch PTH sind Risikofaktoren für kardiovaskuläre Komplikationen und arteriellen Hypertonus. (17,65,125) Ob sich eine Erhöhung beider Werte zugleich in einem additiven Risiko auswirkt, muss noch weiter abgeklärt werden. Auch in wie fern PTH wiederum eine Produktion oder Sekretion von Aldosteron unterstützt bleibt abzuwarten. (23) Generell ist jedoch zu sagen, dass sich die vorliegende Arbeit mit der reaktiven Erhöhung von PTH nach Aldosteronexzess befasst, eine umgekehrte Kausalität ist natürlich ebenso möglich. (128) Unter Umständen ist PTH auch für die Diagnostik von PA hilfreich. (1)

Die Limitationen der Studie sind die relativ kleine Stichprobengröße bei PatientInnen mit PA, der rein beobachtende Charakter der Studie und einige fehlende Daten bezüglich des Kalziumhaushaltes. Außerdem beziehen sich die Daten auf die vorwiegend kaukasische Bevölkerung in Österreich und sind womöglich nicht auf andere Studienpopulationen generalisierbar. (1)

Literaturverzeichnis

(1) Pilz S, Kienreich K, Drechsler C, Ritz E, Fahrleitner-Pammer A, Gaksch M, et al. Hyperparathyroidism in patients with primary aldosteronism: cross-sectional and interventional data from the GECOH study. J Clin Endocrinol Metab 2012 Jan;97(1):E75-9.

(2) Heron M, Hoyert DL, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD, Tejada-Vera B. Deaths: final data for 2006. Natl Vital Stat Rep 2009 Apr 17;57(14):1-134.

(3) Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. Eur Heart J 2011 Oct 11.

(4) Whitworth JA, World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. J Hypertens 2003 Nov;21(11):1983-1992.

(5) Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 2001 Nov 1;345(18):1291-1297.

(6) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, 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). J Hypertens 2007 Jun;25(6):1105-1187.

(7) Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. J Am Coll Cardiol 2006 Dec 5;48(11):2293-2300.

(8) Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. J Hypertens 2003 Nov;21(11):2149-2157.

(9) Fraser WD. Hyperparathyroidism. Lancet 2009 Jul 11;374(9684):145-158.

(10) Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Meinitzer A, Boehm BO, Marz W. Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. Eur Heart J 2010 May;31(10):1237-1247.

(11) Marney AM, Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. Clin Sci (Lond) 2007 Sep;113(6):267-278.

(12) Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. Circulation 1990 Nov;82(5):1730-1736.

(13) Taylor EN, Curhan GC, Forman JP. Parathyroid hormone and the risk of incident hypertension. J Hypertens 2008 Jul;26(7):1390-1394.

(14) Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromso Study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2004 Feb;11(1):69-74.

(15) Funder JW, Mihailidou AS. Aldosterone and mineralocorticoid receptors: Clinical studies and basic biology. Mol Cell Endocrinol 2009 Mar 25;301(1-2):2-6.

(16) Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. Circulation 2003 Oct 14;108(15):1831-1838.

(17) Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. Arch Intern Med 2008 Jan 14;168(1):80-85.

(18) Levy DG, Rocha R, Funder JW. Distinguishing the antihypertensive and electrolyte effects of eplerenone. J Clin Endocrinol Metab 2004 Jun;89(6):2736-2740.

(19) Rajagopalan S, Duquaine D, King S, Pitt B, Patel P. Mineralocorticoid receptor antagonism in experimental atherosclerosis. Circulation 2002 May 7;105(18):2212-2216.

(20) Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringhurst FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl- terminal ligands. Endocr Rev 2005 Feb;26(1):78-113.

(21) Grant FD, Mandel SJ, Brown EM, Williams GH, Seely EW. Interrelationships between the renin-angiotensin-aldosterone and calcium homeostatic systems. J Clin Endocrinol Metab 1992 Oct;75(4):988-992.

(22) Pilz S, Tomaschitz A, Marz W, Cavalier E, Ritz E. Aldosterone and parathyroid hormone: a complex and clinically relevant relationship. Calcif Tissue Int 2010 Oct;87(4):373-374.

(23) Mazzocchi G, Aragona F, Malendowicz LK, Nussdorfer GG. PTH and PTH-related peptide enhance steroid secretion from human adrenocortical cells. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001 Feb;280(2):E209-13.

(24) Brunaud L, Germain A, Zarnegar R, Rancier M, Alrasheedi S, Caillard C, et al. Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone (PTH) levels in patients with primary hyperparathyroidism. Surgery 2009 Dec;146(6):1035-1041.

(25) Law PH, Sun Y, Bhattacharya SK, Chhokar VS, Weber KT. Diuretics and bone loss in rats with aldosteronism. J Am Coll Cardiol 2005 Jul 5;46(1):142-146.

(26) Vidal A, Sun Y, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Gerling IC, Weber KT. Calcium paradox of aldosteronism and the role of the parathyroid glands. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006 Jan;290(1):H286-94.

(27) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999 Sep 2;341(10):709-717.

(28) Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003 Apr 3;348(14):1309-1321.

(29) Chhokar VS, Sun Y, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Myers LK, Xing Z, et al. Hyperparathyroidism and the calcium paradox of aldosteronism. Circulation 2005 Feb 22;111(7):871-878.

(30) Giles TD, Materson BJ, Cohn JN, Kostis JB. Definition and classification of hypertension: an update. J Clin Hypertens (Greenwich) 2009 Nov;11(11):611-614.

(31) Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. JAMA 2003 May 14;289(18):2363-2369.

(32) Statistik Austria. Chronische Krankheiten und Gesundheitsprobleme. Gesundheitsbefragung 2006/07 2008 18/07/2008.

(33) DORNER T, RIEDER A. Epidemiologische Daten zur Hypertonie. Austrian Journal of Hypertension 2004;8(Sonderheft 2):4-9.

(34) Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. Cell 2001 Feb 23;104(4):545-556.

(35) Kiely DG, Lee AF, Struthers AD, Lipworth BJ. Nitric oxide: an important role in the maintenance of systemic and pulmonary vascular tone in man. Br J Clin Pharmacol 1998 Sep;46(3):263-266.

(36) Madeddu P, Emanueli C, El-Dahr S. Mechanisms of disease: the tissue kallikrein-kinin system in hypertension and vascular remodeling. Nat Clin Pract Nephrol 2007 Apr;3(4):208-221.

(37) Kougias P, Weakley SM, Yao Q, Lin PH, Chen C. Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. Med Sci Monit 2010 Jan;16(1):RA1-8.

(38) Guimaraes S, Moura D. Vascular adrenoceptors: an update. Pharmacol Rev 2001 Jun;53(2):319-356.

(39) Wallin BG, Charkoudian N. Sympathetic neural control of integrated cardiovascular function: insights from measurement of human sympathetic nerve activity. Muscle Nerve 2007 Nov;36(5):595-614.

(40) Casserly B, Klinger JR. Brain natriuretic peptide in pulmonary arterial hypertension: biomarker and potential therapeutic agent. Drug Des Devel Ther 2009 Dec 29;3:269-287.

(41) Forstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. Eur Heart J 2011 Sep 1.

(42) Haynes WG, Strachan FE, Webb DJ. Endothelin ETA and ETB receptors cause vasoconstriction of human resistance and capacitance vessels in vivo. Circulation 1995 Aug 1;92(3):357-363.

(43) Slowinski T, Kalk P, Christian M, Schmager F, Relle K, Godes M, et al. Cell-type specific interaction of endothelin and the nitric oxide system: pattern of prepro-ET-1 expression in kidneys of L-NAME treated prepro-ET-1 promoter-lacZ-transgenic mice. J Physiol 2007 Jun 15;581(Pt 3):1173-1181.

(44) CARPENTER CC, DAVIS JO, AYERS CR. Relation of renin, angiotensin II, and experimental renal hypertension to aldosterone secretion. J Clin Invest 1961 Nov;40:2026-2042.

(45) Alreja G, Joseph J. Renin and cardiovascular disease: Worn-out path, or new direction. World J Cardiol 2011 Mar 26;3(3):72-83.

(46) Fischer M, Baessler A, Schunkert H. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. Cardiovasc Res 2002 Feb 15;53(3):672-677.

(47) Corvol P, Jeunemaitre X. Molecular genetics of human hypertension: role of angiotensinogen. Endocr Rev 1997 Oct;18(5):662-677.

(48) Campbell DJ, Habener JF. Angiotensinogen gene is expressed and differentially regulated in multiple tissues of the rat. J Clin Invest 1986 Jul;78(1):31-39.

(49) Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. Cell 1992 Oct 2;71(1):169-180.

(50) Inoue I, Nakajima T, Williams CS, Quackenbush J, Puryear R, Powers M, et al. A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with

essential hypertension and affects basal transcription in vitro. J Clin Invest 1997 Apr 1;99(7):1786-1797.

(51) Andersen K. Renin-angiotensin-aldosterone system in the elderly: rational use of aliskiren in managing hypertension. Clin Interv Aging 2009;4:137-151.

(52) Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. Am J Cardiol 2002 Jan 24;89(2A):3A-9A; discussion 10A.

(53) de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. Pharmacol Rev 2000 Sep;52(3):415-472.

(54) Lavoie JL, Sigmund CD. Minireview: overview of the renin-angiotensin system--an endocrine and paracrine system. Endocrinology 2003 Jun;144(6):2179-2183.

(55) Spat A, Hunyady L. Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways. Physiol Rev 2004 Apr;84(2):489-539.

(56) Foster RH. Reciprocal influences between the signalling pathways regulating proliferation and steroidogenesis in adrenal glomerulosa cells. J Mol Endocrinol 2004 Jun;32(3):893-902.

(57) Sullivan JC. Sex and the renin-angiotensin system: inequality between the sexes in response to RAS stimulation and inhibition. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2008 Apr;294(4):R1220-6.

(58) Moser M, Setaro JF. Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension. N Engl J Med 2006 Jul 27;355(4):385-392.

(59) Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. Circulation 2000 Jan 25;101(3):329-335.

(60) Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. J Hypertens 1998 Dec;16(12 Pt 2):1871-1878.

(61) Sica DA. Endocrine causes of secondary hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008 Jul;10(7):534-540.

(62) Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation 2008 Jun 24;117(25):e510-26.

(63) Schwartz GL, Turner ST. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. Clin Chem 2005 Feb;51(2):386-394.

(64) Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C, Cortes P, Soto J, Gomez L, et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. J Clin Endocrinol Metab 2000 May;85(5):1863-1867.

(65) Jorde R, Svartberg J, Sundsfjord J. Serum parathyroid hormone as a predictor of increase in systolic blood pressure in men. J Hypertens 2005 Sep;23(9):1639-1644.

(66) Schiffl H, Lang SM. Hypertension Secondary to PHPT: Cause or Coincidence? Int J Endocrinol 2011;2011:974647.

(67) Feldstein CA, Akopian M, Pietrobelli D, Olivieri A, Garrido D. Long-term effects of parathyroidectomy on hypertension prevalence and circadian blood pressure profile in primary hyperparathyroidism. Clin Exp Hypertens 2010 May;32(3):154-158.

(68) Letizia C, Ferrari P, Cotesta D, Caliumi C, Cianci R, Cerci S, et al. Ambulatory monitoring of blood pressure (AMBP) in patients with primary hyperparathyroidism. J Hum Hypertens 2005 Nov;19(11):901-906.

(69) Heyliger A, Tangpricha V, Weber C, Sharma J. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism. Surgery 2009 Dec;146(6):1042-1047.

(70) Amar L, Plouin PF, Steichen O. Aldosterone-producing adenoma and other surgically correctable forms of primary aldosteronism. Orphanet J Rare Dis 2010 May 19;5:9.

(71) CONN JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. J Lab Clin Med 1955 Jan;45(1):3-17.

(72) Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008 Sep;93(9):3266-3281.

(73) Lim PO, Dow E, Brennan G, Jung RT, MacDonald TM. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. J Hum Hypertens 2000 May;14(5):311-315.

(74) Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, Barraza A, Avila F, Montero J, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. Hypertension 2003 Aug;42(2):161-165.

(75) Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. J Clin Endocrinol Metab 2004 Mar;89(3):1045-1050.

(76) Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2007 May;66(5):607-618.

(77) Carey RM. Aldosterone and cardiovascular disease. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2010 Jun;17(3):194-198.

(78) Doi M, Takahashi Y, Komatsu R, Yamazaki F, Yamada H, Haraguchi S, et al. Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient Cry-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6. Nat Med 2010 Jan;16(1):67-74.

(79) Davies LA, Hu C, Guagliardo NA, Sen N, Chen X, Talley EM, et al. TASK channel deletion in mice causes primary hyperaldosteronism. Proc Natl Acad Sci U S A 2008 Feb 12;105(6):2203-2208.

(80) Grimm PR, Irsik DL, Settles DC, Holtzclaw JD, Sansom SC. Hypertension of Kcnmb1-/- is linked to deficient K secretion and aldosteronism. Proc Natl Acad Sci U S A 2009 Jul 14;106(28):11800-11805.

(81) Lim PO, Young WF, MacDonald TM. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. J Hypertens 2001 Mar;19(3):353-361.

(82) Connell JM, Fraser R, MacKenzie SM, Friel EC, Ingram MC, Holloway CD, et al. The impact of polymorphisms in the gene encoding aldosterone synthase (CYP11B2) on steroid synthesis and blood pressure regulation. Mol Cell Endocrinol 2004 Mar 31;217(1-2):243-247.

(83) Ullian ME. The role of corticosteriods in the regulation of vascular tone. Cardiovasc Res 1999 Jan;41(1):55-64.

(84) Christ M, Gunther A, Heck M, Schmidt BM, Falkenstein E, Wehling M. Aldosterone, not estradiol, is the physiological agonist for rapid increases in cAMP in vascular smooth muscle cells. Circulation 1999 Mar 23;99(11):1485-1491.

(85) Slight SH, Joseph J, Ganjam VK, Weber KT. Extra-adrenal mineralocorticoids and cardiovascular tissue. J Mol Cell Cardiol 1999 Jun;31(6):1175-1184.

(86) Stowasser M. Update in primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 2009 Oct;94(10):3623-3630.

(87) Tsioufis C, Tsiachris D, Dimitriadis K, Stougiannos P, Missovoulos P, Kakkavas A, et al. Myocardial and aortic stiffening in the early course of primary aldosteronism. Clin Cardiol 2008 Sep;31(9):431-436.

(88) Stowasser M, Sharman J, Leano R, Gordon RD, Ward G, Cowley D, et al. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. J Clin Endocrinol Metab 2005 Sep;90(9):5070-5076.

(89) Staermose S, Marwick TH, Gordon RD, Cowley D, Dowling A, Stowasser M. Elevated serum interleukin 6 levels in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type 1. Hypertension 2009 Apr;53(4):e31-2.

(90) Rossi GP, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, et al. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. Hypertension 2006 Aug;48(2):232-238.

(91) Sechi LA, Di Fabio A, Bazzocchi M, Uzzau A, Catena C. Intrarenal hemodynamics in primary aldosteronism before and after treatment. J Clin Endocrinol Metab 2009 Apr;94(4):1191-1197.

(92) Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. Arch Intern Med 2008 Jan 14;168(1):80-85.

(93) Mattsson C, Young WF,Jr. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. Nat Clin Pract Nephrol 2006 Apr;2(4):198-208; quiz, 1 p following 230.

(94) Seiler L, Reincke M. The aldosterone to Renin ratio in secondary hypertension. Herz 2003 Dec;28(8):686-691.

(95) Unger N, Lopez Schmidt I, Pitt C, Walz MK, Philipp T, Mann K, et al. Comparison of active renin concentration and plasma renin activity for the diagnosis of primary hyperaldosteronism in patients with an adrenal mass. Eur J Endocrinol 2004 Apr;150(4):517-523.

(96) Trenkel S, Seifarth C, Schobel H, Hahn EG, Hensen J. Ratio of serum aldosterone to plasma renin concentration in essential hypertension and primary aldosteronism. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2002 Apr;110(2):80-85.

(97) Wu VC, Kuo CC, Chang HW, Tsai CT, Lin CY, Lin LY, et al. Diagnosis of primary aldosteronism: comparison of post-captopril active renin concentration and plasma renin activity. Clin Chim Acta 2010 May 2;411(9-10):657-663.

(98) Ferrari P, Shaw SG, Nicod J, Saner E, Nussberger J. Active renin versus plasma renin activity to define aldosterone-to-renin ratio for primary aldosteronism. J Hypertens 2004 Feb;22(2):377-381.

(99) Montori VM, Young WF,Jr. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. Endocrinol Metab Clin North Am 2002 Sep;31(3):619-32, xi.

(100) Kaplan NM. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. J Hypertens 2004 May;22(5):863-869.

(101) Padfield PL. Primary aldosteronism, a common entity? the myth persists. J Hum Hypertens 2002 Mar;16(3):159-162.

(102) Pilz S, Tomaschitz A, Stepan V, Obermayer-Pietsch B, Fahrleitner-Pammer A, Schweighofer N, 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 Endocr Disord 2009 Apr 7;9:11.

(103) MacKenzie SM, Connell JMC, Davies E. Non-adrenal synthesis of aldosterone: A reality check. Mol Cell Endocrinol 2012 3/24;350(2):163-167.

(104) Booth RE, Johnson JP, Stockand JD. ALDOSTERONE. Advances in Physiology Education 2002 March 01;26(1):8-20.

(105) Gekle M, Grossmann C. Actions of aldosterone in the cardiovascular system: the good, the bad, and the ugly? Pflugers Arch 2009 Jun;458(2):231-246.

(106) Rogerson FM, Brennan FE, Fuller PJ. Mineralocorticoid receptor binding, structure and function. Mol Cell Endocrinol 2004 Mar 31;217(1-2):203-212.

(107) Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. Hypertension 2005 Dec;46(6):1227-1235.

(108) Shibata S, Fujita T. The kidneys and aldosterone/mineralocorticoid receptor system in salt-sensitive hypertension. Curr Hypertens Rep 2011 Apr;13(2):109-115.

(109) Grossmann C, Gekle M. New aspects of rapid aldosterone signaling. Mol Cell Endocrinol 2009 Sep 24;308(1-2):53-62.

(110) Messaoudi S, Azibani F, Delcayre C, Jaisser F. Aldosterone, mineralocorticoid receptor, and heart failure. Mol Cell Endocrinol 2012 Mar 24;350(2):266-272.

(111) Nguyen Dinh Cat A, Jaisser F. Extrarenal effects of aldosterone. Curr Opin Nephrol Hypertens 2012 Mar;21(2):147-156.

(112) Goodfriend TL. Aldosterone--a hormone of cardiovascular adaptation and maladaptation. J Clin Hypertens (Greenwich) 2006 Feb;8(2):133-139.

(113) Silver J, Naveh-Many T. Phosphate and the parathyroid. Kidney Int 2009 May;75(9):898-905.

(114) Theman TA, Collins MT. The role of the calcium-sensing receptor in bone biology and pathophysiology. Curr Pharm Biotechnol 2009 Apr;10(3):289-301.

(115) Riccardi D, Brown EM. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. Am J Physiol Renal Physiol 2010 Mar;298(3):F485-99.

(116) Chattopadhyay N. Effects of calcium-sensing receptor on the secretion of parathyroid hormone-related peptide and its impact on humoral hypercalcemia of malignancy. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006 May;290(5):E761-70.

(117) Silver J, Kilav R, Naveh-Many T. Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. Am J Physiol Renal Physiol 2002 Sep;283(3):F367-76.

(118) Levi R, Ben-Dov IZ, Lavi-Moshayoff V, Dinur M, Martin D, Naveh-Many T, et al. Increased parathyroid hormone gene expression in secondary hyperparathyroidism of experimental uremia is reversed by calcimimetics: correlation with posttranslational modification of the trans acting factor AUF1. J Am Soc Nephrol 2006 Jan;17(1):107-112.

(119) Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. Clin J Am Soc Nephrol 2010 Jan;5 Suppl 1:S23-30.

(120) Lee M, Partridge NC. Parathyroid hormone signaling in bone and kidney. Curr Opin Nephrol Hypertens 2009 Jul;18(4):298-302.

(121) Datta NS, Abou-Samra AB. PTH and PTHrP signaling in osteoblasts. Cell Signal 2009 Aug;21(8):1245-1254.

(122) Landry CS, Ruppe MD, Grubbs EG. Vitamin D receptors and parathyroid glands. Endocr Pract 2011 Mar-Apr;17 Suppl 1:63-68.

(123) Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? J Am Coll Cardiol 2008 Dec 9;52(24):1949-1956.

(124) Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Ritz E, Boehm BO, Grammer TB, et al. Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography. Eur Heart J 2010 Jul;31(13):1591-1598.

(125) Bjorkman MP, Sorva AJ, Tilvis RS. Elevated serum parathyroid hormone predicts impaired survival prognosis in a general aged population. Eur J Endocrinol 2008 May;158(5):749-753.

(126) Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. Eur Heart J 2003 Nov;24(22):2054-2060.

(127) Goodwin KD, Ahokas RA, Bhattacharya SK, Sun Y, Gerling IC, Weber KT. Preventing oxidative stress in rats with aldosteronism by calcitriol and dietary calcium and magnesium supplements. Am J Med Sci 2006 Aug;332(2):73-78.

(128) Rodriguez-Ayala E, Avila-Diaz M, Foyo-Niembro E, Amato D, Ramirez-San-Juan E, Paniagua R. Effect of parathyroidectomy on cardiac fibrosis and apoptosis: possible role of aldosterone. Nephron Physiol 2006;103(3):p112-8.

(129) Amann K, Ritz E, Wiest G, Klaus G, Mall G. A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. J Am Soc Nephrol 1994 Apr;4(10):1814-1819.

(130) Martin LJ, Adams NA, Pan Y, Price A, Wong M. The mitochondrial permeability transition pore regulates nitric oxide-mediated apoptosis of neurons induced by target deprivation. J Neurosci 2011 Jan 5;31(1):359-370.

(131) Shaheen M, Cheema Y, Shahbaz AU, Bhattacharya SK, Weber KT. Intracellular calcium overloading and oxidative stress in cardiomyocyte necrosis via a mitochondriocentric signal-transducer-effector pathway. Exp Clin Cardiol 2011 Winter;16(4):109-115.

(132) Brunaud L, Germain A, Zarnegar R, Rancier M, Alrasheedi S, Caillard C, et al. Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone (PTH) levels in patients with primary hyperparathyroidism. Surgery 2009 Dec;146(6):1035-1041.

(133) Barkan A, Marilus R, Winkelsberg G, Yeshurun D, Blum I. Primary hyperparathyroidism: possible cause of primary hyperaldosteronism in a 60-year-old woman. J Clin Endocrinol Metab 1980 Jul;51(1):144-147.

(134) Rossi E, Sani C, Perazzoli F, Casoli MC, Negro A, Dotti C. Alterations of calcium metabolism and of parathyroid function in primary aldosteronism, and their reversal by spironolactone or by surgical removal of aldosterone-producing adenomas. Am J Hypertens 1995 Sep;8(9):884-893.

(135) Rossi GP, Pessina AC, Heagerty AM. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. J Hypertens 2008 Apr;26(4):613-621.

(136) Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. Ann Intern Med 2003 Jan 7;138(1):W1-12.

(137) Tanabe A, Naruse M, Takagi S, Tsuchiya K, Imaki T, Takano K. Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 2003 Jun;88(6):2489-2494.

(138) Mulatero P, Milan A, Fallo F, Regolisti G, Pizzolo F, Fardella C, et al. Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 2006 Jul;91(7):2618-2623.

(139) Diederich S, Bidlingmaier M, Quinkler M, Reincke M. Diagnosis of primary hyperaldosteronism. Med Klin (Munich) 2007 Jan 15;102(1):16-21.

(140) Wu VC, Kuo CC, Chang HW, Tsai CT, Lin CY, Lin LY, et al. Diagnosis of primary aldosteronism: comparison of post-captopril active renin concentration and plasma renin activity. Clin Chim Acta 2010 May 2;411(9-10):657-663.

(141) Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. Endocr Rev 2011 Feb;32(1):81-151.

(142) Iwashima F, Yoshimoto T, Minami I, Sakurada M, Hirono Y, Hirata Y. Aldosterone induces superoxide generation via Rac1 activation in endothelial cells. Endocrinology 2008 Mar;149(3):1009-1014.

(143) Mantero F, Rossi GP, Rosei EA. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension
Management 2010; 11: Nr. 44 - Übersetzter Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der European Society of Hypertension, redigiert von J. Slany
(Primärer Hyperaldosteronismus)
Primary Aldosteronism. J HYPERTON 2011;2011(15):40-45.

(144) Schmidbauer B, Höfle G. Klinische Vignette: Primärer Hyperaldosteronismus: Vom Verdacht zur
gar nicht so einfachen Diagnose. KLIN ENDOKRINOL STOFFW 2011;4(3):48-49.

(145) Heaf JG. The origin of the 1 x 73-m2 body surface area normalization: problems and implications. Clin Physiol Funct Imaging 2007 May;27(3):135-137.

Anhang

Hyperparathyroidism in Patients with Primary Aldosteronism: Cross-Sectional and Interventional Data from the GECOH Study

Stefan Pilz,* Katharina Kienreich, Christiane Drechsler, Eberhard Ritz, Astrid Fahrleitner-Pammer, Martin Gaksch, Andreas Meinitzer, Winfried März, Thomas R. Pieber, and Andreas Tomaschitz*

Department of Internal Medicine (S.P., K.K., A.F.-P., M.G., T.R.P., A.T.), Division of Endocrinology and Metabolism, and Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics (A.M., W.M.), Medical University of Graz, 8036 Graz, Austria; Department of Epidemiology and Biostatistics and EMGO Institute for Health and Care Research (S.P.), VU University Medical Center, 1081 BT Amsterdam, The Netherlands; Department of Medicine (C.D.), Division of Nephrology, University of Würzburg, 97070 Würzburg, Germany; Department of Medicine (E.R.), Division of Nephrology, University Hospital Heidelberg, 69115 Heidelberg, Germany; Synlab-Academy (W.M.), Synlab Services LLC, 69214 Eppelheim, Germany; and Mannheim Institute of Public Health (W.M.), Medical Faculty Mannheim, Ruperto Carola University Heidelberg, 68167 Mannheim, Germany

Context: Experimental studies suggest that aldosterone induces hypercalciuria and might contribute to hyperparathyroidism.

Objective: We aimed to test for differences in PTH levels and parameters of calcium and vitamin D metabolism in patients with primary aldosteronism (PA) compared with patients with essential hypertension (EH) and to evaluate the impact of PA treatment on these laboratory values.

Design, Setting, and Participants: The Graz Endocrine Causes of Hypertension study includes hypertensive patients referred for screening for endocrine hypertension at a tertiary care center in Graz, Austria.

Main Outcome Measures: Differences in PTH levels between patients with PA and EH.

Results: Among 192 patients, we identified 10 patients with PA and 182 with EH. PTH levels (mean ± SD in picograms per milliliter) were significantly higher in PA patients compared with EH (67.8 ± 26.9 *vs.* 46.5 ± 20.9; $P = 0.002$). After treatment of PA with either adrenal surgery (n = 5) or mineralocorticoid receptor antagonists (n = 5), PTH concentrations decreased to 43.9 ± 14.9 ($P = 0.023$). Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations were similar in both groups. Compared with EH, serum calcium concentrations were significantly lower (2.35 ± 0.10 *vs.* 2.26 ± 0.10 mmol/liter; $P = 0.013$), and there was a nonsignificant trend toward an increased spot urine calcium to creatinine ratio in PA [median (interquartile range) 0.19 (0.11–0.31) *vs.* 0.33 (0.12–0.53); $P = 0.094$].

Conclusions: Our results suggest that PA contributes to secondary hyperparathyroidism. Further studies are warranted to evaluate whether PTH has implications for PA diagnostics and whether mineralocorticoid receptor antagonists have a general impact on PTH and calcium metabolism. (*J Clin Endocrinol Metab* 97: E75–E79, 2012)

ISSN Print 0021-972X ISSN Online 1945-7197
Printed in U.S.A.
Copyright © 2012 by The Endocrine Society
doi: 10.1210/jc.2011-2183 Received July 29, 2011. Accepted September 29, 2011.
First Published Online October 19, 2011

* S.P. and A.T. contributed equally to this manuscript.

Abbreviations: AARR, Aldosterone to active renin ratio; APA, aldosterone-producing adrenal adenoma; BMI, body mass index; BP, blood pressure; CV, coefficient of variation; EH, essential hypertension; GECOH, Graz Endocrine Causes of Hypertension; IHA, idiopathic hyperaldosteronism; MR, mineralocorticoid receptor; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; PA, primary aldosteronism; RAAS, renin angiotensin aldosterone system; SIT, saline infusion test.

Primary aldosteronism (PA) is associated with an excess cardiovascular morbidity and mortality risk that cannot be explained by arterial hypertension alone (1). Hence, aldosterone excess may exert deleterious effects beyond blood pressure regulation. Apart from various harmful aldosterone effects on heart and vessels, evidence exists that aldosterone may also impact on mineral homeostasis by increasing renal and fecal loss of calcium and magnesium (2–5). This in turn may stimulate the secretion of PTH. Elevated PTH is, beyond its well-known effects on bone and calcium metabolism, also considered a cardiovascular risk factor (6, 7). In this context, experimental studies in rats have shown that aldosterone excess is accompanied by secondary hyperparathyroidism that is reversible by mineralocorticoid receptor (MR) antagonist therapy (2, 3). Human data on this topic are sparse, but we and others have previously shown significant associations of PTH and aldosterone levels (5, 7, 8). In addition, results from some small clinical studies indicate that PA may be accompanied by hyperparathyroidism, but these studies were largely limited by inadequate characterization of calcium and vitamin D metabolism (9–11). We therefore evaluated in hypertensive patients derived from the Graz Endocrine Causes of Hypertension (GECOH) study whether PA and its treatment are associated with alterations in PTH levels, parameters of calcium homeostasis, and vitamin D status (12).

Subjects and Methods

Study population

The GECOH study is a diagnostic accuracy study of the aldosterone to active renin ratio (AARR) in screening for PA. The study protocol of the GECOH study has been published previously (12). In brief, the GECOH study population consists of adult patients (age ≥18 yr), who are routinely referred to our outpatient clinic for screening for endocrine hypertension. Main inclusion criterion was arterial hypertension and main exclusion criterion was intake of drugs that significantly interfere with the renin angiotensin aldosterone system (RAAS) (*i.e.* spironolactone, canrenoate, eplerenone, amiloride, triamteren, and/or aliskiren) 4 wk before study entry. Study participants of this single center study at the Medical University of Graz (Graz, Austria) undergo a standardized procedure for PA diagnostics including two determinations of the AARR and a saline infusion test (SIT). Based on these examinations, PA is diagnosed in those patients with at least one AARR of 3.7 ng/dl · μU per milliliter or greater (≥5.7 ng/dl · ng per liter, equivalent to an aldosterone to renin activity ratio of ≥30 ng/dl · ng/ml per hour) and an aldosterone level of 10 ng/dl or greater after the SIT.

Adrenal computed tomography and adrenal venous sampling was performed in PA patients to differentiate between bilateral idiopathic hyperaldosteronism (IHA) and unilateral aldosterone-producing adrenal adenoma (APA). In a follow-up visit, PA patients were examined at our outpatient clinic after initiation of medical or surgical treatment of PA. Furthermore, all patients were evaluated for parameters of calcium metabolism (serum calcium, vitamin D status, PTH, and urinary calcium) and for other endocrine forms of arterial hypertension (*e.g.* pheochromocytoma or Cushing's disease). In detail, we systematically measured plasma metanephrines and midnight salivary cortisol as screening tests and performed routine confirmatory tests in those patients with significantly elevated levels and clinical symptoms of either Cushing's disease or pheochromocytoma. Blood pressure (BP) was measured by the method of Korotkoff after 5 min at rest and by using a sphygmomanometer with an appropriate cuff. Systolic and diastolic BP were measured at both arms and the mean values out of both measurements were recorded. Height and weight were measured wearing light clothes and no shoes. Written informed consent was obtained from all study participants, and the Ethics Committee at the Medical University of Graz approved the study.

Laboratory methods

Laboratory methods have been previously described in detail (12). All blood samplings were performed after an overnight fast between 0800 and 1100 h and after the patients were seated for 10 min. Patients were on an unrestricted Western diet and were advised to avoid both smoking and any medication intake in the morning before blood sampling. Midstream spot urine samples were also collected at baseline. All parameters were measured on a daily or weekly basis at our laboratory. Plasma aldosterone concentration was measured by RIA (active aldosterone RIA DSL-8600; Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, TX) with an intra- and interassay coefficient of variation (CV) of 3.3–4.5 and 5.–9.8%, respectively. Plasma active renin concentrations were also determined by RIA (renin immunoradiometric assay RIA-4541; DRG Instruments GmbH, Marburg, Germany) with an intra- and interassay CV of 0.6–4.5 and 2.7–14.5%, respectively. Intact PTH was determined in plasma by electrochemiluminescence immunoassay on an Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), with a normal range of 15–65 pg/ml and an interassay CV of 5.7–6.3%. Measurement of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] was performed by means of a chemiluminescence assay (IDS-iSYS 25-hydroxyvitamin D; Immunodiagnostic Systems Ltd., Boldon, UK) on an IDS-iSYS multidiscipline automated analyzer. The within-day CV were 5.5–12.1%, and the interday CV were 8.9–16.9%, respectively. Serum calcium and urinary calcium were measured by using the Roche/Hitachi cobas c system analyzer (Roche Diagnostics). All other parameters were determined by routine laboratory procedures.

Statistical analyses

Depending on their distribution, continuous data are either presented as means ± SD (normally distributed variables) or as medians with interquartile ranges (skewed variables). Variables following a nonnormal distribution were logarithmically transformed before use in parametric analyses. Categorical variables are presented as percentages. Comparisons between patients with essential hypertension (EH) and patients with PA were performed with an unpaired Student's *t* test and an analysis of covariance for continuous parameters and with Fisher's exact test for categorical variables. Paired Student's *t* tests were used to evaluate differences in continuous parameters in PA patients before and after treatment, and we calculated Pearson correlation

coefficients to test for associations between continuous variables. A $P < 0.05$ was considered statistically significant, and SPSS version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) was used for statistical analyses.

Results

Between February 2009 and April 2011, we included 195 patients into the GECOH study. Three patients were subsequently excluded from the present analysis because they refused to undergo the SIT despite elevated AARR, and we could thus not confirm or exclude PA. Among the remaining 192 patients, we diagnosed 10 patients with PA, 182 patients with EH, and no patient with other cause of endocrine hypertension (pheochromocytoma and Cushing's disease excluded). Furthermore, significant renal artery stenosis was excluded in all PA patients by routine imaging methods. Baseline characteristics for patients with EH and PA at the baseline study visit as well as for PA patients at the follow-up visit are shown in Table 1. As expected, there were marked differences in the parameters of the RAAS between patients with PA and EH. Compared with EH, PTH levels were significantly increased, and serum calcium as well as albumin corrected calcium was significantly decreased in patients with PA (Table 1). There was a nonsignificant trend toward an increased spot urine calcium to creatinine ratio in patients with PA, but there were no significant group differences in 25(OH)D levels. At baseline, only one patient with PA and five patients with EH were on calcium and vitamin D supplementation, and at follow-up, only one patient with PA received additional vitamin D supplementation, whereas no PA patient was treated with any other drugs that could significantly interfere with calcium or bone metabolism. The use of diuretics was not significantly different in patients with PA and EH (50 *vs.* 39%; $P = 0.516$), and the spot urine calcium to creatinine ratio was similar in patients with and without the use of diuretics [0.20 (0.12–0.32) *vs.* 0.17 (0.10–0.32), $P = 0.861$].

PTH levels were significantly increased in PA and were reduced to the level of EH after specific treatment (Table 1 and Fig. 1). Considering that body mass index (BMI) is a known predictor of PTH levels, we adjusted for BMI but PTH levels remained significantly elevated in PA compared with EH ($P = 0.019$). Pearson correlation coefficients of aldosterone and PTH in all 10 PA patients were 0.632 ($P = 0.050$) before treatment and −0.368 ($P = 0.330$) after treatment. Furthermore, there was no significant correlation between the changes in PTH and in 25(OH)D before and after PA treatment ($r = -0.314$; $P = 0.256$). Five PA patients were diagnosed as IHA and five patients as APA. In patients with IHA, who were all subsequently treated with MR antagonists (two on 25 mg eplerenone daily and three on 25–50 mg spironolactone

TABLE 1. Clinical and laboratory characteristics of the GECOH study population

Variable	Essential hypertension (EH)	PA before treatment (PABT)	PA after treatment (PAAT)	EH *vs.* PABT *P* value[a]	PABT *vs.* PAAT *P* value[b]
n	182	10	10		
Age (yr)	50.2 ± 15.7	50.1 ± 11.0	51.2 ± 11.5	0.988	0.002
Females (%)	59.3	60.0		1.000	
Females, postmenopausal (%)	53.7	50.0		0.859	
Aldosterone (ng/dl)	16.0 (12.3–23.4)	33.6 (24.4–67.8)	31.0 (9.1–53.4)	<0.001	0.267
PRC (μU/ml)	11.9 (5.9–28.2)	3.1 (2.8–4.4)	16.1 (10.2–24.1)	<0.001	0.001
AARR (ng/dl · μU per milliliter)	1.5 (0.6–2.8)	11.1 (5.1–21.8)	1.9 (0.7–3.4)	<0.001	0.005
BMI (kg/m^2)	28.5 ± 6.0	31.0 ± 7.1	NA	0.270	NA
Systolic blood pressure (mm Hg)	154 ± 23	179 ± 22	149 ± 23	0.006	0.018
Diastolic blood pressure (mm Hg)	94 ± 13	108 ± 12	96 ± 13	0.005	0.050
Serum potassium (mmol/liter)	3.9 ± 0.4	3.2 ± 0.3	4.2 ± 0.4	<0.001	0.001
Serum sodium (mmol/liter)	141 (140–143)	144 (142–146)	140 (138–142)	<0.001	0.001
Creatinine (mg/dl)	0.90 (0.79–1.02)	0.88 (0.74–1.11)	1.16 (0.93–1.44)	0.676	0.005
PTH (pg/ml)	46.5 ± 20.9	67.8 ± 26.9	43.9 ± 14.9	0.002	0.023
25(OH)D (ng/ml)	30.5 ± 15.0	33.0 ± 23.7	41.2 ± 22.3	0.748	0.185
Serum calcium (mmol/liter)	2.35 ± 0.10	2.26 ± 0.10	2.35 ± 0.12	0.013	0.100
Albumin–corrected calcium (mmol/liter)	2.23 ± 0.10	2.14 ± 0.10	NA	0.006	NA
Serum phosphate (mgl/dl)	2.92 ± 0.55	2.52 ± 0.68	3.1 ± 0.5	0.029	0.095
Urinary calcium to creatinine ratio[c]	0.19 (0.11–0.31)	0.33 (0.12–0.53)	NA	0.094	NA

Continuous data are presented as means ± SD or as medians with interquartile ranges. PRC, Plasma renin concentration; NA, not available.

[a] *P* value for unpaired Student's *t* test for continuous variables and for Fishers exact test for categorical variables.

[b] *P* value for paired Student's *t* test.

[c] Data for only 167 patients with EH and nine patients with PA.

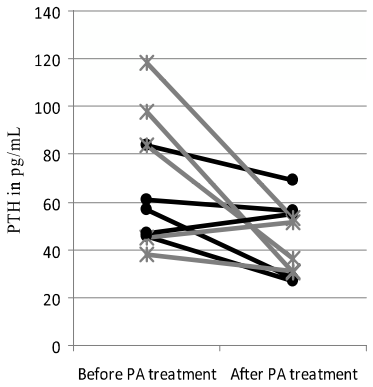

FIG. 1. PTH serum concentrations before and after specific treatment of PA with either adrenal surgery (*gray crosses*) or MR antagonists (*black circles*).

daily), PTH levels (in picograms per milliliter) were 58.9 ± 15.5 before and 47.1 ± 18.6 after drug treatment (P = 0.132). In patients with APA, who were all treated by removal of a histopathologically confirmed adrenal adenoma, PTH levels were 76.7 ± 34.4 before and 40.6 ± 11.1 after surgery (P = 0.077). Follow-up visits were performed after a median of 3.7 months (range 0.3–19.5 months) after the start of PA treatment. In detail, follow-up visits were performed after a median of 1.0 month (range 0.4–15.9 months) after adrenal surgery in patients with APA and after a median of 6.3 months (range 0.3–19.5 months) after the start of MR blocker therapy in patients with IHA. BP in treated PA patients was either improved or was similar compared with baseline values but with a reduced number or dose of antihypertensive drugs. In addition, we performed a second follow-up examination among eight PA patients after a median of 22.2 months (range 3.4–27.6 months) after the start of PA treatment. In that follow-up visit, PTH levels (in picograms per milliliter) remained significantly reduced compared with baseline (41.4 ± 11.4 *vs.* 59.4 ± 21.1, P = 0.037).

Discussion

We have shown that compared with EH, patients with PA have higher PTH levels that are significantly reduced after targeted treatment of PA. These differences in PTH levels were accompanied by reduced baseline serum calcium levels in PA patients, and we observed a nonsignificant trend for increased baseline urinary calcium excretion in PA.

Previous studies in rats demonstrated increased urinary and fecal calcium excretion and bone loss in the setting of experimental aldosteronism that could be attenuated by spironolactone treatment (3–5, 13, 14). Our results support the concept that PA may lead to secondary hyperparathyroidism. We confirm the finding of a previous study that showed similar data in PA patients but did not report on vitamin D status (10). In general, the results of the GECOH study support the concept that aldosterone excess in the setting of PA may decrease serum calcium levels, likewise by increased urinary calcium loss, and may thereby contribute to secondary hyperparathyroidism. Importantly, PA treatment in the GECOH study had a remarkable suppressive effect on PTH levels. In fact, after targeted treatment of PA, PTH levels in patients on MR antagonists or after adrenal surgery were similar compared with patients with EH. Changes in PTH levels appeared to be more pronounced in patients with APA treated by surgery compared with patients with IHA treated by MR antagonists, but we should be cautious with interpreting results of very small subgroups. Whether PTH elevations may partially underlie the excess cardiovascular risk in PA warrants further studies.

Apart from PA, the proposed link of aldosterone and PTH may be also of clinical relevance when considering the widespread use of spironolactone for the treatment of heart failure patients, who are also prone to secondary hyperparathyroidism (15). Interestingly, it has been observed that the use of spironolactone is associated with reduced fracture risk in heart failure patients, a result that may hypothetically be driven by bone effects of PTH (16). Hence, an important research question for future studies is the impact of MR antagonists on PTH and calcium metabolism in patients without PA. Apart from this, it is interesting to note that there are reports on hypercalcemia and suppressed PTH in adrenal insufficiency that can be corrected after hormonal substitutive therapy (17). Although our study aimed to test whether PA is associated with hyperparathyroidism, we have to acknowledge that there is also evidence for a potential reverse causation, *i.e.* that PTH itself may stimulate the RAAS (8, 18–21). Future studies should therefore evaluate the complex interplay of PTH and RAAS and should clarify whether PTH measurements might be useful for diagnostics of PA.

Our results are limited by the relatively small sample size of patients with PA, the observational nature of our study, and some limitations related to the characterization of calcium metabolism (*e.g.* missing data on 24 h urinary calcium excretion, follow-up urinary samples, or ionized serum calcium). Furthermore, our work is only a secondary outcomes analysis of the GECOH study and our data were derived from a Caucasian cohort of hypertensive patients. Our findings may therefore not be generalizable to other study populations.

In conclusion, our results show that PA patients are prone to secondary hyperparathyroidism that can be suc-

cessfully treated with MR antagonists or adrenal surgery. Further studies are warranted to evaluate whether PTH has implications for diagnostic procedures for PA and whether MR antagonists have, beyond PA, a general impact on PTH and calcium metabolism.

Acknowledgments

We thank the whole staff of the outpatient clinic and the laboratory at the Department of Endocrinology and Metabolism at the Medical University of Graz for supporting us with the Graz Endocrine Causes of Hypertension study.

Address all correspondence and requests for reprints to: Stefan Pilz and Andreas Tomaschitz; Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, Medical University of Graz, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Austria. E-mail: stefan.pilz@chello.at.

K.K. is supported by funding from the Austrian National Bank (Jubilaeumsfonds Project 13905). This work was also supported by BioPersMed (COMET K-project 825329), which is funded by the Federal Ministry of Transport, Innovation, and Technology (BMVIT) and the Federal Ministry of Economics and Labour/the Federal Ministry of Economy, Family, and Youth (BMWA/BMWFJ), and the Styrian Business Promotion Agency (SFG).

Disclosure Summary: The authors have nothing to disclose.

References

1. **Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ** 2005 Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. J Am Coll Cardiol 45:1243–1248
2. **Vidal A, Sun Y, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Gerling IC, Weber KT** 2006 Calcium paradox of aldosteronism and the role of the parathyroid glands. Am J Physiol Heart Circ Physiol 290:H286–H294
3. **Chhokar VS, Sun Y, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Myers LK, Xing Z, Smith RA, Gerling IC, Weber KT** 2005 Hyperparathyroidism and the calcium paradox of aldosteronism. Circulation 111:871–878
4. **Suki WN, Schwettmann RS, Rector Jr FC, Seldin DW** 1968 Effect of chronic mineralocorticoid administration on calcium excretion in the rat. Am J Physiol 215:71–74
5. **Pilz S, Tomaschitz A, März W, Cavalier E, Ritz E** 2010 Aldosterone and parathyroid hormone: a complex and clinically relevant relationship. Calcif Tissue Int 87:373–374
6. **Hagström E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J, Melhus H, Held C, Lind L, Michaëlsson K, Arnlöv J** 2009 Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. Circulation 119:2765–2771
7. **Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Ritz E, Boehm BO, Grammer TB, März W** 2010 Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography. Eur Heart J 31:1591–1598
8. **Brunaud L, Germain A, Zarnegar R, Rancier M, Alrasheedi S, Caillard C, Ayav A, Weryha G, Mirallie E, Bresler L** 2009 Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone (PTH) levels in patients with primary hyperparathyroidism. Surgery 146:1035–1041
9. **Resnick LM, Laragh JH** 1985 Calcium metabolism and parathyroid function in primary aldosteronism. Am J Med 78:385–390
10. **Rossi E, Sani C, Perazzoli F, Casoli MC, Negro A, Dotti C** 1995 Alterations of calcium metabolism and of parathyroid function in primary aldosteronism, and their reversal by spironolactone or by surgical removal of aldosterone-producing adenomas. Am J Hypertens 8:884–893
11. **Barkan A, Marilus R, Winkelsberg G, Yeshurun D, Blum I** 1980 Primary hyperparathyroidism: possible cause of primary hyperaldosteronism in a 60-year-old woman. J Clin Endocrinol Metab 51: 144–147
12. **Pilz S, Tomaschitz A, Stepan V, Obermayer-Pietsch B, Fahrleitner-Pammer A, Schweighofer N, Portugaller HR, Sourij H, Dobnig H, Meinitzer A, Pieber TR** 2009 Graz Endocrine Causes of Hypertension (GECOH) study: a diagnostic accuracy study of aldosterone to active renin ratio in screening for primary aldosteronism. BMC Endocr Disord 9:11
13. **Runyan AL, Chhokar VS, Sun Y, Bhattacharya SK, Runyan JW, Weber KT** 2005 Bone loss in rats with aldosteronism. Am J Med Sci 330:1–7
14. **Law PH, Sun Y, Bhattacharya SK, Chhokar VS, Weber KT** 2005 Diuretics and bone loss in rats with aldosteronism. J Am Coll Cardiol 46:142–146
15. **Khouzam RN, Dishmon DA, Farah V, Flax SD, Carbone LD, Weber KT** 2006 Secondary hyperparathyroidism in patients with untreated and treated congestive heart failure. Am J Med Sci 331:30–34
16. **Carbone LD, Cross JD, Raza SH, Bush AJ, Sepanski RJ, Dhawan S, Khan BQ, Gupta M, Ahmad K, Khouzam RN, Dishmon DA, Nesheiwat JP, Hajjar MA, Chishti WA, Nasser W, Khan M, Womack CR, Cho T, Haskin AR, Weber KT** 2008 Fracture risk in men with congestive heart failure risk reduction with spironolactone. J Am Coll Cardiol 52:135–138
17. **Montoli A, Colussi G, Minetti L** 1992 Hypercalcaemia in Addison's disease: calciotropic hormone profile and bone histology. J Intern Med 232:535–540
18. **Bernini G, Moretti A, Lonzi S, Bendinelli C, Miccoli P, Salvetti A** 1999 Renin-angiotensin-aldosterone system in primary hyperparathyroidism before and after surgery. Metabolism 48:298–300
19. **Kovács L, Góth MI, Szabolcs I, Dohán O, Ferencz A, Szilágyi G** 1998 The effect of surgical treatment on secondary hyperaldosteronism and relative hyperinsulinemia in primary hyperparathyroidism. Eur J Endocrinol 138:543–547
20. **Gennari C, Nami R, Gonnelli S** 1995 Hypertension and primary hyperparathyroidism: the role of adrenergic and renin-angiotensin-aldosterone systems. Miner Electrolyte Metab 21:77–81
21. **Olgaard K, Lewin E, Bro S, Daugaard H, Egfjord M, Pless V** 1994 Enhancement of the stimulatory effect of calcium on aldosterone secretion by parathyroid hormone. Miner Electrolyte Metab 20: 309–314