

**Das nationale Conn-Register:  
Aufbau, Qualitätsmanagement und Zentren-spezifische  
Datenanalyse**

**Felix Segmiller**

Aus der  
Medizinischen Klinik Innenstadt  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
(Direktor: Prof. Dr. M. Reincke)

Das nationale Conn-Register:  
Aufbau, Qualitätsmanagement und Zentren-spezifische Datenanalyse

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität  
zu München

vorgelegt von  
Felix Segmiller

aus  
Starnberg

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. Reincke

Mitberichterstatter: Frau Prof. Dr. Anne-Laure Boulesteix

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 29.10.2009

## Meinen Eltern

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1. Bedeutung des primären Hyperaldosteronismus bei Hypertonien	4
1.2. Definition und Klinik des primären Hyperaldosteronismus	4
1.3. Pathophysiologische Grundlagen	5
1.4. Ursachen des primären Hyperaldosteronismus	7
1.5. Screening nach primärem Hyperaldosteronismus	8
1.6. Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus	9
1.7. Therapie des primären Hyperaldosteronismus	10
1.8. Zusammenfassung von Diagnostik und Therapie	10
1.9. Zweck und Ziele des Conn-Registers	11
2. Methodik	13
2.1. Patienten und teilnehmende Zentren des Registers	13
2.2. Satzung und Vorstand des Conn-Registers	14
2.3. Eingabemodus und Internetauftritt des Registers	15
2.4. Das Programm zur Eingabe der Patienten in das Conn-Register	16
2.4.1. Allgemeiner Aufbau des Programms	16
2.4.2. Die einzelnen Programmpunkte	17
2.4.2.1. Untersuchung	17
2.4.2.2. Anamnese	18
2.4.2.3. Ereignisse	20
2.4.2.4. Technische Untersuchungen	24
2.4.2.5. Tests	25
2.4.2.6. Chirurgie	27
2.4.2.7. Abschließen	28
2.5. Eingabeobjektivität des Registers	28
2.6. Statistische Methoden	29
3. Ergebnisse	30
3.1. Epidemiologische Daten	30
3.2. Der Beobachtungszeitraum des Patientenguts	32
3.3. Body Mass Index	32
3.4. Die klinischen Parameter Blutdruck und Hypokaliämie	33

3.4.1. Durchschnittliche Blutdruckwerte und deren Altersabhängigkeit sowie Streuweite der gemessenen Werte	33
3.4.2. Hypokaliämien	34
3.4.2.1. Hypokaliämien in den verschiedenen Zentren	34
3.4.2.2. Hypokaliämien und Geschlecht	35
3.4.2.3. Hypokaliämie und Alter	36
3.4.2.4. Blutdruck und Hypokaliämie	37
3.5. Genetische Erkrankungen	37
3.6. Komplikationen und Komorbiditäten	37
3.6.1. Diabetes mellitus und gestörte Glukosetoleranz	37
3.6.2. Zerebrovaskuläre Erkrankungen	38
3.6.3. Kardiale Erkrankungen	39
3.6.3.1. Myokardinfarkt, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern und ventrikuläre Rhythmusstörungen	39
3.6.3.2. Linksventrikuläre Hypertrophie, PTCA und hypertensive Krise	39
3.6.4. Hyperlipidämie	40
3.6.5. Niereninsuffizienz	40
3.6.6. Sonstige Komorbiditäten	41
3.7. Diagnostik	42
3.7.1. Bildgebende Diagnostik bezüglich Nebennierenadenom / Nebennierenhyperplasie	42
3.7.1.1. Unterschiedlicher Einsatz bildgebender Verfahren in den Zentren	43
3.7.2. Diagnostik bezüglich Blutdruck und EKG	44
3.7.3. Tests	44
3.7.3.1. Zentrenspezifische Verteilung der jeweiligen Tests	45
3.8. Medikation	46
3.8.1. Medikation bei der Erstuntersuchung	46
3.8.2. Medikation im Verlauf	47
3.9. Aldosteronwerte und Aldosteronbestimmung	49
3.10. Operationen	51
3.11. Eingabeobjektivität	52



# 1. Einleitung

## 1.1. Bedeutung des primären Hyperaldosteronismus bei Hypertonien

Bluthochdruck zählt zu den häufigsten Erkrankungen der westlichen Industrienationen, die bis zu 25% der erwachsenen Bevölkerung betrifft (17, 42) und deren Prävalenz mit zunehmendem Lebensalter ansteigt, sodass sie fast 50% bei über 50-Jährigen erreicht (69). Rund 90% aller Hypertoniker leiden unter einer essentiellen Hypertonie (primäre arterielle Hypertonie) (69). Neben der Aortenisthmusstenose und renoparenchymatösen Erkrankungen sowie seltenen genetischen Hypertonieformen und temporären Hypertonien – z.B. durch Medikamente oder Schwangerschaft – zählen zu den sekundären Hypertonieformen endokrine Hypertonieursachen wie das Conn-Syndrom, das Cushing-Syndrom und das Phäochromozytom (69).

Die Prävalenz des primären Hyperaldosteronismus bei Hypertonikern wird nach neuesten Erkenntnissen mit 5 – 10% (68) bzw. 5 – 15% (62) angenommen und liegt damit wesentlich höher als bisher vermutet (68). Bei nahezu 30% der Patienten mit therapieresistenter Hypertonie kann bei eingehender Untersuchung ein primärer Hyperaldosteronismus gefunden werden (68). Dies bedeutet, dass bei 1,5 bis 2,5 Millionen Deutscher dieses Krankheitsbild vermutet werden kann (68).

## 1.2. Definition und Klinik des primären Hyperaldosteronismus

Als primärer Hyperaldosteronismus wird eine autonome Aldosteronsekretion bezeichnet (69), welche im Jahre 1955 erstmals von Jerome Conn beschrieben wurde, der an der University of Michigan Medical School in Ann Arbor als Endokrinologe tätig war. Daher trägt das genannte Krankheitsbild das Synonym Conn-Syndrom (15).

Leitsymptome des klassischen primären Hyperaldosteronismus sind Hypertonie, Hypokaliämie und metabolische Alkalose (16); hieraus sind mögliche Symptome Muskelschwäche, Polyurie / Polydipsie, Hybernatriämie, Muskelparesen, Tetanien, Müdigkeit und Ödeme abzuleiten (16), deren unterschiedliche Häufigkeiten des Auftretens Jerome Conn frühzeitig bei hypokaliämischen Patienten darstellte:

Tabelle 1.1: Begleitsymptome des Conn-Syndroms bei 145 Patienten (69)

Symptome	Häufigkeit des Auftretens in %
Muskelschwäche	73
Polyurie / Polydipsie	46 – 72
Hypernatriämie	65
Paresen einzelner Muskelgruppen	21
Tetanien	21
Müdigkeit	19
Ödeme	3

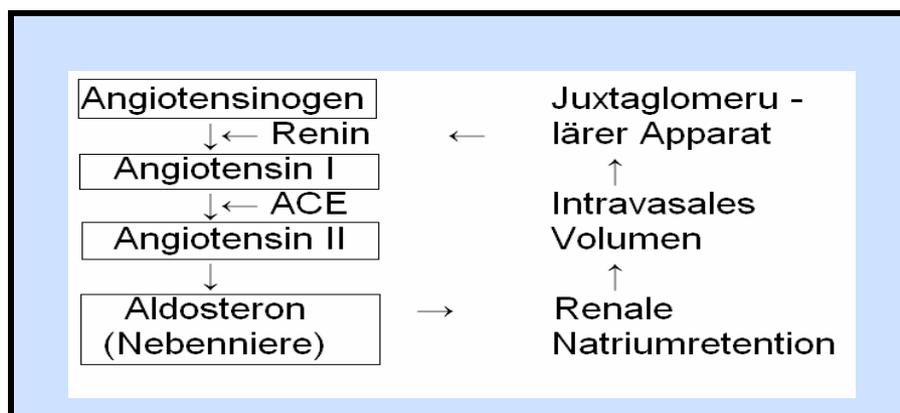
Allerdings zeigte Jerome Conn zehn Jahre nach seiner Erstbeschreibung des Krankheitsbildes, dass die arterielle Hypertonie viele Jahre bestehen kann, ehe sich eine Hypokaliämie manifestiert (69). Inzwischen belegen zahlreiche Studien, dass die klassische hypokaliämische Variante des primären Hyperaldosteronismus vergleichsweise selten ist (62, 79). Den Veröffentlichungen der Arbeitsgruppe Richard Gordons zufolge weisen nur etwa 10% der Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus eine laborchemische Hypokaliämie auf, etwa 90% sind normokaliämisch (69); bei der groß angelegten Studie aus fünf Kontinenten von Mulatero et al. aus dem Jahre 2005 schwankte der Anteil der hypokaliämischen Patienten zwischen 9 und 37% (59).

### 1.3. Pathophysiologische Grundlagen

Das Renin-Angiotensin-System ist ein endokrinologischer Regelkreis, der die Freisetzung von Angiotensin II bedingt, welches seinerseits als potenter Vasokonstriktor und wichtigster Stimulus für eine Aldosteronfreisetzung fungiert (39). Aldosteron wird in der Zona glomerulosa der Nebenniere synthetisiert (52, 71). Es stellt das stärkste Mineralokortikoid dar und ist in die Salz- und Wasserhomöostase involviert (80).

Nach neueren Forschungsergebnissen wirkt Aldosteron nicht nur auf Nieren, Kolon und Schweißdrüsen, sondern ist auch in inflammatorische Geschehen, Fibrosierung und Kollagenbildung im stark salzigen Milieu integriert (72, 80, 101).

Abbildung 1.1: Darstellung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems



Der zu den klassischen Symptomen des Conn Syndroms zählende Bluthochdruck (16) lässt sich durch die Aldosteronwirkung auf die Hauptzellen des Sammelrohres im Schleifenapparat der Niere erklären: Unter dem Einfluss dieses Hormons wird die Anzahl der geöffneten Natriumkanäle (ENaC = Epithelial Natrium-Chanel) erhöht mit der Folge einer gesteigerten Natriumresorption (36). Dennoch ist diese Aldosteron induzierte Natriumretention zeitlich limitiert und führt nicht zu Ödemen wegen des Natrium-Escape-Phänomens: Der initialen Natrium- und Wasserretention folgt innerhalb weniger Tage eine spontane Diurese, die eine Normalisierung des Natriumspiegels bedingt (4, 32, 36). Die für das Escape-Phänomen verantwortlichen Mechanismen sind weitgehend ungeklärt. Allerdings scheint eine durch die Hypervolämie vermehrte ANP-Sekretion eine wesentliche Rolle zu spielen (103).

Der aus der gesteigerten Natriumresorption folgende Verlust kationischen Natriums bedingt eine Elektronegativität des Lumens, wodurch ein elektrischer Gradient aufgebaut wird, der die Sekretion zellulären Kaliums in das Lumen durch Kaliumkanäle zur Folge hat (5, 38). Allerdings wird dieser kaliumsezernierende Effekt ausgeglichen durch körpereigene kaliumsparende Gegenregulation bei Hypokaliämie, sodass sich die Plasmakaliumkonzentration in der Regel auf einem niedrigen Level stabilisiert (5, 38). Das dritte Kardinalsymptom des primären Hyperaldosteronismus wird durch den Abfall der Plasmakaliumkonzentration erklärt: Dieser ist sehr oft vergesellschaftet mit einer metabolischen Alkalose (105).

Darüber hinaus wird eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate sowie des renalen Blutdrucks unabhängig vom systemischen Blutdruck durch Aldosteron selbst diskutiert: In einem Bericht über 25 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus nahm die glomeruläre Filtrationsrate und der effektive renale Plasmafluss sechs Monate nach der Entfernung eines Nebennierenadenoms ab, und gleichzeitig verringerte sich die Beta-2-Mikroglobulin-

Ausscheidung im Urin (70). Ähnliche Effekte konnten in einer Serie mit 50 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus gefunden werden, die entweder durch Nebennierenentfernung oder Spironolacton behandelt wurden (84).

#### 1.4. Ursachen des primären Hyperaldosteronismus

Hauptursachen für einen primären Hyperaldosteronismus sind in etwa zwei Drittel der Fälle eine idiopathische bilaterale Nebennierenhyperplasie und in etwa einem Drittel der Fälle ein Aldosteron produzierendes Adenom (79). Sehr selten ist der primäre Hyperaldosteronismus verursacht durch eine seiner erblichen Formen (familiärer Hyperaldosteronismus Typ I / II) oder durch ein Aldosteron produzierendes Karzinom (80). Darüber hinaus ist in sehr seltenen Fällen die Koexistenz eines Adenoms und einer Hyperplasie im selben Patienten möglich (26).

Die idiopathische Nebennierenhyperplasie tritt als beidseitige, selten auch als nur einseitige, sowohl makro- wie mikronoduläre oder diffus morphologische Hyperplasie in Erscheinung (80). Bei den Patienten mit Hyperplasie der Nebenniere reagiert diese gewöhnlich auf die Stimulation durch Angiotensin II (26). Sehr selten jedoch zeigt sich die betroffene Nebenniere morphologisch als Hyperplasie, während sie sich im physiologischen Regelkreis wie ein Adenom verhält (28) und somit vom Angiotensin II-Spiegel unbeeinflusst bleibt (26, 40).

Das Aldosteron produzierende Adenom (Conn-Adenom), welches die zweithäufigste Ursache des primären Hyperaldosteronismus darstellt (80), kommt häufiger bei Frauen vor, und verglichen mit der bilateralen Hyperplasie sind die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung etwas jünger (28) und neigen sowohl zu höhergradiger Hypertonie als auch zu niedrigeren Kaliumspiegeln (7, 96). Gewöhnlich zeigt sich das Conn-Adenom als einseitiges, einzelnes Adenom mit variierender Histologie (28), bei welchem die Aldosteronausschüttung in der Mehrzahl der Fälle nicht mehr auf seinen physiologischen Stimulus Angiotensin II reagiert (23, 26, 40). Fälle von Aldosteron produzierenden Adenomen ohne Hypertonie wurden berichtet (99).

Der primäre Hyperaldosteronismus kann zudem auch in zwei seltenen hereditären Formen erscheinen, dem familiären Hyperaldosteronismus Typ I und Typ II (80).

Der familiäre Hyperaldosteronismus Typ I ist eine autosomal dominante Erkrankung, die für etwa 1% der Fälle des primären Hyperaldosteronismus ursächlich ist (41). Die Charakteristika dieses Typs sind eine gesteigerte Aldosteronproduktion, die Synthese abnormer Steroide und eine Aldosteronsekretion, die eher unter dem Einfluss von ACTH als unter Angiotensin II

steht (91). Das abnorme Hybridgen, das für diese Erkrankung verantwortlich ist, wurde 1992 entdeckt (49) und ist zusätzlich zu normalen Genen vorhanden (33). Es entsteht durch ein Crossover von genetischem Material zwischen dem auf ACTH reagierenden regulatorischen Anteil des 11-Beta-Hydroxylasegens und der Codierungsregion des Aldosteronsynthesegens (41). Folglich ist die Aldosteronsekretion bei diesen Patienten statt durch Angiotensin II durch ACTH kontrolliert und kann somit durch Glukokortikoide supprimiert werden (80).

Der familiäre Hyperaldosteronismus Typ II, der nicht durch Glukokortikoide supprimierbar ist, kann sowohl als Adenom als auch in Form einer Hyperplasie erscheinen und hat vermutlich ein autosomal dominantes Vererbungsmuster (41, 49).

Das Karzinom als Ursache eines primären Hyperaldosteronismus ist selten (2, 51) und hat eine schlechte Prognose (98).

### **1.5. Screening nach primärem Hyperaldosteronismus**

Leidet ein Patient unter hypokaliämischer Hypertonie, therapieresistenter Hypertonie ( $\geq 3$  antihypertensive Medikamente) oder unter einem adrenalen Inzidentalom (zufällig entdeckter Nebennierentumor), sollte ein Screening nach primärem Hyperaldosteronismus durchgeführt werden (19).

Hierzu wird der Quotient aus der Plasma-Aldosteron- und der Plasma-Renin-Konzentration bestimmt, wobei das Einhalten von Medikamentenpausen bei Betablockern, Mineralorezeptorantagonisten, Sartanen, Schleifendiuretika und Alpha-2-Agonisten sowie Assay-spezifischen cut-off-Werten zur Beurteilung beachtet werden muss (19). Die früher verwendete Plasma-Renin-Aktivität wurde inzwischen in den meisten Labors durch die Bestimmung der Plasma-Renin-Konzentration ersetzt (19).

Im Falle eines positiven Screeningtests sollte zur Diagnosesicherung ein Bestätigungstest eingesetzt werden, z.B. der Kochsalzbelastungstest (19). Hierbei werden dem liegenden Patienten zwischen 08.00 und 12.00 Uhr zwei Liter isotonischer Kochsalzlösung infundiert, wobei jeweils vor und nach Infusion eine Blutentnahme zur Bestimmung der Plasma-Aldosteron- und der Plasma-Renin-Konzentration erfolgt (19). Beim nicht autonom Aldosteron sezernierenden Patienten wird die Plasma-Aldosteron-Konzentration durch die Kochsalzinfusion supprimiert. Auf die Kontraindikationen des Tests (Herzinsuffizienz; Zustand nach Myokardinfarkt; nicht eingestellter, schwerer Hypertonus) ist zu achten (19).

Bei Undurchführbarkeit des Tests oder beim Vorliegen einer Kontraindikation sollte alternativ eine 24-Stunden-Urinsammlung auf Aldosteron-18-Glucuronid unter

kochsalzreicher Ernährung eingesetzt werden (19). Empfohlen wird hierbei eine zusätzliche Gabe von 3 x 2 g NaCl pro Tag über drei Tage, sodass zusammen mit der Natriumaufnahme über die Nahrung eine tägliche Zufuhr von etwa 260 mmol / Tag resultiert (19, 58, 67). Der Cut-off-Wert ist am dritten Tag nach der Kochsalzbelastung für das Aldosteron-18-Glucuronid  $\leq 12 \text{ ug} / 24 \text{ h}$  und für das Kontroll-Urin-Natrium  $> 200 \text{ mmol} / 24\text{h}$  (19).

Weil jedoch das Aldosteron-18-Glucuronid nur etwa 20% der gesamten Aldosteronausscheidung widerspiegelt und zudem noch keine Evaluationsstudien vorliegen, hat dieser Test weniger Aussagekraft als der Kochsalzbelastungstest (19).

### **1.6. Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus**

Nach Diagnosesicherung stehen zur Unterscheidung zwischen Aldosteron-produzierendem Adenom und idiopathischem Hyperaldosteronismus die Computertomographie (CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT) der Nebennieren, Orthostase-Test und die seitengetrennte Nebennierenvenen-Katheterisierung zur Verfügung (19).

Beim Orthostasetest sollte die erste Entnahme von der Plasma-Aldosteron- und der Plasma-Renin-Konzentration sowie Plasma-Kortisol nach mindestens vier Stunden liegender Position erfolgen, wohingegen die zweite Entnahme (derselben Hormone) nach vier Stunden aufrechter Körperhaltung stattfinden sollte (19). Der Test ist nur verwertbar, wenn Kortisol der Tagesrhythmik entsprechend abfällt (19). Beim Adenom ist in 60% der Fälle die Aldosteron-Freisetzung unabhängig von Angiotensin II, weshalb das Aldosteron beim Orthostase-bedingten Anstieg von Renin und Angiotensin II gleich bleibt (19). Allerdings können bis zu 40% der Adenome ein falsch negatives Ereignis und somit einen Aldosteronanstieg in Orthostase zeigen (19, 22, 65).

Beim idiopathischen Hyperaldosteronismus kommt es zu einem Anstieg des Aldosterons wegen des gesteigerten Ansprechens auf Angiotensin II (19). Falsch negative Testergebnisse sind hier äußerst selten, sodass die Sensitivität sehr hoch ist (22, 65).

Bei der selektiven Nebennierenvenenblutentnahme wird dem Patienten aus den Nebennierenvenen und der Vena cava Blut entnommen und darin Aldosteron und Cortisol bestimmt. Das exakte technische Vorgehen wird unter dem Punkt 2.4.2.5. besprochen, sodass hier nur die Auswertung der gewonnenen Blutproben beschrieben werden soll: Der Aldosteron-Cortisol-Quotient muss bei Vorliegen eines Adenoms im Seitenvergleich mindestens zweimal höher sein als auf der nicht betroffenen, kontralateralen Seite (58), wobei der Quotient auf der kontralateralen Seite kleiner ist als im peripheren Blut (19).

Beim idiopathischen Hyperaldosteronismus hingegen ist der Quotient in keiner der beiden Nebennierenvenen deutlich höher als peripher (19).

### **1.7. Therapie des primären Hyperaldosteronismus**

Die kurative Therapie des primären Hyperaldosteronismus muss ursachenbezogen unterschiedlich behandelt werden (80).

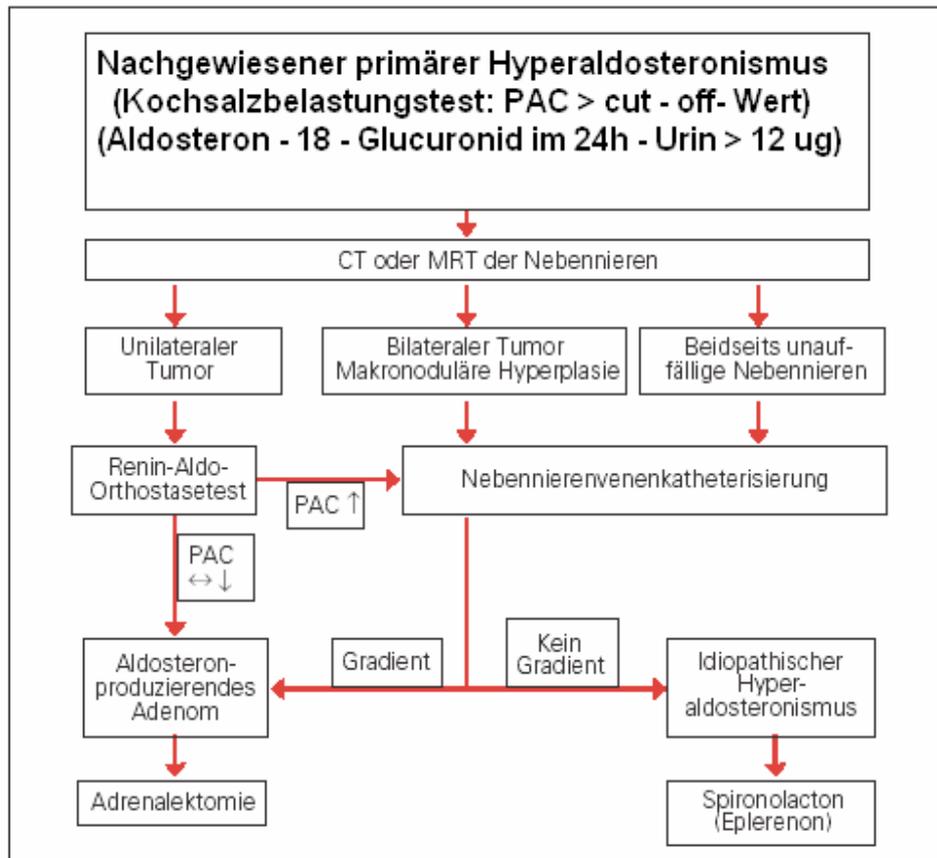
Im Fall eines unilateralen Nebennierenadenoms ist eine Operation mit Adenomentfernung die Therapie der Wahl (80). Bei Undurchführbarkeit dieser sind Mineralorezeptorantagonisten (Spironolacton, Eplerenon [in Deutschland derzeit noch nicht zur Therapie des Conn-Syndroms zugelassen]) als medikamentöse Therapie eine effektive Alternative (50). Im Sinne einer symptomatischen Therapie der zweiten Wahl können Kalium-sparende Diuretika die Effekte des Aldosterons auf die Niere blockieren und den Blutdruck senken sowie gleichzeitig die Kaliumkonzentration erhöhen (29, 34).

Leidet ein Patient unter einer bilateralen Nebennierenhyperplasie, muss überprüft werden, ob es sich um eine idiopathische Hyperplasie oder um den seltenen Glukokortikoid-supprimierbaren-Hyperaldosteronismus handelt (familiärer Hyperaldosteronismus Typ 1) (71). Letzterer wird durch Glukokortikoidgabe behandelt (92). Bei der idiopathischen Hyperplasie ergab die Adrenalektomie enttäuschende Ergebnisse, weshalb die optimale Therapie eine Behandlung mit Mineralorezeptorantagonisten darstellt (28, 50, 80).

### **1.8. Zusammenfassung von Diagnostik und Therapie**

Die folgende Abbildung soll die unter 1.5., 1.6. und 1.7. besprochenen Vorgehensweisen anschaulich zusammenfassen. Sie beschreibt das wünschenswerte diagnostische und therapeutische Vorgehen.

Abbildung 1.2: Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei gesichertem primärem Hyperaldosteronismus (abgeändert aus 19)



PAC = Plasma-Aldosteron-Konzentration

Cutt-off-Wert: je nach Testassay verschieden

### 1.9. Zweck und Ziele des Conn-Registers

Ein medizinisches Register entsteht charakteristischerweise auf der Basis einer standardisierten Dokumentation einer Erhebung eines medizinisch abgegrenzten Untersuchungskollektivs. Es sollen damit in der Regel patientenübergreifende quantitative und qualitative Aussagen zur Epidemiologie sowie zur Symptomatik und zum Verlauf von Krankheiten des ausgewählten Kollektivs gewonnen werden.

Die wohl prominentesten Beispiele medizinischer Register stellen Tumorregister dar.

Medizinische Register können Basisdaten für wissenschaftliche Studien liefern, insbesondere zu Fallzahlen, Altersverteilung und Komorbiditäten. In den meisten Fällen verfügen sie über keine Kontrollgruppen.

Das am 13.07.2006 in München gegründete Conn-Register dient einerseits als Datenbank zur retrospektiven, multizentrischen Datenerhebung zu diagnostischen Verfahrensweisen, Therapie, Krankheitsverlauf und Mortalität des primären Hyperaldosteronismus und andererseits zur prospektiven Evaluation von Diagnose, Therapie sowie Krankheitsverlauf dieser Erkrankung.

Das Register hat zur Aufgabe, die Qualitätskontrolle der Diagnostik und Therapie des primären Hyperaldosteronismus (nichtkommerziell) zu fördern.

Schon frühzeitig wurde versucht, eine Vielzahl von – zunächst nur deutschsprachigen – Zentren in das Register zu integrieren, um einen möglichst vielseitigen Einblick in die verschiedenen angewandten diagnostischen Verfahren (Tests, Testdurchführung, Hormonassays, Nebennierenvenenkatheter, Ergebnisinterpretation) sowie die unterschiedlichen therapeutischen Ansätze zu erhalten.

Die wichtigsten Fragestellungen für das Register wurden frühzeitig im Studienprotokoll festgelegt. Als Hauptzweck- und Zielsetzungen des Conn-Registers sind somit zu nennen:

- Feststellung der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Subtypen des Conn-Syndroms, der Unterschiede bei diesen, des Alters bei Diagnosestellung, der Unterschiede bezüglich Geschlecht sowie der eventuellen familiären Häufung von Krankheitsfällen
- Überblick über den Verlauf der Erkrankung speziell im Hinblick auf die Entwicklung der klinischen Symptomatik, laborchemische Parameter und Bildgebung
- Klärung der Frage nach erhöhter Mortalität sowie vermehrten Komorbiditäten
- Erfassung der verschiedenen diagnostischen Verfahrensweisen, die in den unterschiedlichen Zentren zum Einsatz kommen, inklusive deren Durchführungen, Cut-off-Werten, Hormonassays sowie Erfolgsraten und Komplikationen
- Erfassung der unterschiedlichen Therapien in den Zentren sowie deren Ergebnisse
- Erfassung prognostisch bedeutsamer Parameter zur Abschätzung von Krankheitsverlauf und Behandlungserfolg der Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus.

## 2. Methodik

### 2.1. Patienten und teilnehmende Zentren des Registers

Die Studienpopulation wird von Patienten mit gesichertem Conn-Syndrom oder von Patienten mit hinreichendem Verdacht (siehe unten) auf Conn-Syndrom, die in dem Zeitraum vom 01. Januar 1990 bis 01. Juni 2006 behandelt wurden, gebildet.

Zu Beginn der Patientenauswahl wurde zunächst durch spezielle Suchprogramme im klinischen Informationssystem in den Arztbriefen nach den Schlagworten „Conn“, „Conn-Syndrom“, „Conn-Adenom“, „primärer Hyperaldosteronismus“ und „Hyperaldosteronismus“ gesucht. Zudem wurde das Laborsystem auf Aldosteron- / Renin-Bestimmungen überprüft. Das auf diese Weise gewonnene Patientengut wurde per Hand nachselektiert und zunächst in zwei Gruppen eingeteilt: Diejenige mit Vorliegen eines primären Hyperaldosteronismus, der von dem behandelnden Zentrum diagnostisch gesichert war, sowie eine zweite mit „wahrscheinlichem primären Hyperaldosteronismus“.

Für die Aufnahme in das Kollektiv des „wahrscheinlichen primären Hyperaldosteronismus“ waren folgende Bedingungen Voraussetzung: 1.) Eine pathologisch erhöhte Aldosteron / Renin-Ratio beziehungsweise bei zu früheren Zeitpunkten untersuchten Patienten ein erhöhter Aldosteronwert; 2.) das Vorliegen einer Hypertonie, die trotz antihypertensiver Therapie (ausgenommen Mineralorezeptorantagonisten) nicht eingestellt werden konnte; 3.) das pathologische Ausfallen eines Bestätigungstest (idealerweise des Kochsalzbelastungstests, in München jedoch gerade bei früher diagnostizierten Patienten meist der Lasix-Renin-Test) sowie fakultativ das Auftreten einer Hypokaliämie.

Häufige Gründe, Patienten trotz erfolgter Vorauswahl nicht in das Register aufnehmen zu können, waren: Keine für das Conn-Syndrom plausiblen Reninwerte, keine plausiblen Aldosteronwerte, keine plausible Aldosteron / Renin-Ratio sowie fehlende Bestätigungstests. Auf diese Weise wurde bis zum 30.06.2007 insgesamt ein Patientenkollektiv von 555 Patienten an den folgenden fünf am Conn-Register teilnehmenden Zentren erreicht:

- Klinikum der LMU München (294 Patienten)
  - Medizinische Klinik Innenstadt
  - Institut für Prophylaxe und Epidemiologie der  
Kreislaufkrankheiten
- Universitätsklinikum Freiburg (79 Patienten)
- Ruhr-Universität Bochum (61 Patienten)
- Universitätsklinikum Würzburg (68 Patienten)
- Berlin Charité (53 Patienten).

Alle genannten Zentren stellten hierbei mindestens einen Doktoranden, ausgenommen das Universitätsklinikum Freiburg, deren Patienten durch Doktoranden der Medizinischen Klinik Innenstadt (LMU München) in das Register aufgenommen wurden.

Tabelle 2.1: Anzahl der Patienten in den verschiedenen Zentren

Zentrum	Patientenanzahl
Klinikum der LMU München	294
Universitätsklinikum Freiburg	79
Ruhr-Universität Bochum	61
Universitätsklinikum Würzburg	68
Berlin Charité	53
	<b>555 Patienten insgesamt</b>

Die – verglichen mit den anderen Zentren – in München ungewöhnlich hohe Patientenzahl erklärt sich dadurch, dass der LMU Standort Innenstadt ein endokrinologisches Schwerpunktzentrum darstellt und frühzeitig eine Kooperation zwischen den Kliniken zur Selektion der Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus vereinbart wurde.

Für den sich anschließenden vorgesehenen prospektiven Teil der Studie, der offen und multizentrisch gestaltet werden soll, ist eine Aufnahme von bis zu 100 neu diagnostizierten Patienten mit Conn-Syndrom vorgesehen.

## 2.2. Satzung und Vorstand des Conn-Registers

Das Register hat seinen Sitz in München und wird vom Vorstand des Registers geführt. Dieser wird von den Teilnehmern des Registers (Zentren) auf der Vollversammlung gewählt

und besteht aus einem Vorsitzenden und bis zu vier weiteren Mitgliedern. Der Vorsitzende ist zugleich Koordinator des Registers. Jedes Zentrum hat bei der Wahl des Vorstandes eine Stimme. Die Wahl des Vorstandes erfolgt für drei Jahre. Diesem obliegt die wissenschaftliche Leitung des Registers sowie Koordination und Überwachung der Datenerhebung. Darüber hinaus koordiniert der Vorstand die wissenschaftlichen Publikationen des Registers. Er entscheidet in strittigen Fragen mit einfacher Mehrheit, wobei jedes Vorstandsmitglied eine Stimme hat. Der Vorstand berichtet einmal jährlich über den Fortgang des Registers und ist verantwortlich für die Einhaltung der Datenschutz-Bestimmungen nach deutschem und EU-Recht.

Prinzipiell steht die Teilnahme am Register allen Zentren für arterielle Hypertonie, endokrinologischen Zentren und Praxen in Deutschland durch einfache Absichtserklärung gegenüber dem Vorstand offen. Voraussetzung sind eine Mindestzahl an betreuten Patienten ( $n > 20$ ) und die Anerkennung dieser Satzung. Die Mitgliedschaft wird vom Vorstand bestätigt.

Eine Vollversammlung der Mitglieder des Registers findet einmal jährlich statt, und zwar vorzugsweise zusammen mit der Sektionssitzung Nebenniere, Steroide und Hochdruck / der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE).

Bei den Publikationen werden die wissenschaftlichen Ergebnisse des Registers im Namen desselben publiziert. Erstautor ist der federführende Autor, der gemeinsam mit anderen Autoren vom Vorstand mit der Erstellung der Publikation beauftragt wird.

### **2.3. Eingabemodus und Internetauftritt des Registers**

Aus Datenschutzgründen sowie zur Bewahrung vor Missbrauch wurde die Eingabe in das Computerprogramm in München an einem eigenen Server für das Conn-Register vorgenommen. An den anderen Zentren erfolgte diese mittels per Einschreiben zugesandter CDs, deren Daten dann wiederum im Münchener Zentrum eingelesen und gespeichert wurden. Selbstverständlich erfolgten alle Zugriffe nur mit individueller Nutzerkennung sowie persönlichem Passwort.

Das Conn-Register verfügt über eine öffentliche Internetseite, die unter der Adresse <http://www.conn-register.de> aufgerufen werden kann.

Auf dieser Seite können relevante Informationen über das Register und zum Krankheitsbild des primären Hyperaldosteronismus gefunden werden.

Der für Layout und Inhalte verantwortliche primäre Sitz der Internetseite ist wiederum das Zentrum des Registers, somit München.

## **2.4. Das Programm zur Eingabe der Patienten in das Conn-Register**

### 2.4.1. Allgemeiner Aufbau des Programms

Das für das Conn-Register entworfene Computerprogramm ist so strukturiert, dass jeder Patient trotz eventueller mehrfacher Klinikaufenthalte (Ambulanzbesuche / Arztbesuche) nur einmalig als Kartei angelegt wird, die aus seinem Namen, seinem Geschlecht, seinem Geburtsdatum sowie seiner Adresse und einer Fallnummer besteht. Die Eingabemaske ist darauf ausgerichtet, einerseits Flexibilität in der Kartei zu gewährleisten (z.B. neue Klinikaufenthalte, Ambulanzbesuche oder Arztvisitationen mit veränderten Blutdruckwerten, anderer Medikation, aktuelleren Laborwerten, Gewichtsveränderungen), und andererseits stattgefundenene technische Untersuchungen (z.B. CT, Ultraschall, EKG) und Funktionstests (z.B. Kochsalzbelastungstest, Lasix-Renin-Test, selektive Nebennierenvenenblutentnahme) fest zu speichern.

Das Register gliedert sich diesbezüglich in die folgenden Programmpunkte: „Untersuchung“, „Anamnese“, „Ereignisse“, „Technische Untersuchungen“, „Tests“, „Chirurgie“, „Abschließen“.

Die Eingabemaske ist dabei in allen Punkten darauf ausgelegt, dass fest vorgegebene Felder ausgefüllt werden müssen: Relevante Informationen sollten in der Struktur des Programms abgebildet werden können. Für die Fälle, in denen dies nicht möglich erscheint, findet sich bei jedem der Programmpunkte Platz für Freitext („Comments“).

Abbildung 2.1: Eine Beispielseite aus dem Computerprogramm des Conn-Registers

The screenshot displays the Conn-Register software interface. At the top, a navigation bar includes links for 'U2006-06-02', 'new-U', 'Anamnesis', 'Event', 'Studies', 'Surgery', and 'Finalize'. The main content area shows patient information: 'centre: Med. Klinik Ziemssentrasse | new | version:2 04.08.06 15:03' and 'comment: Herr Mustermann Max 2002-02-22'. Below this, the 'exploration:' section is dated '2006-06-02'. The 'medication' section lists various drug classes with checkboxes: K substitution, beta2-receptor agonist, other mr antagonist, Spironolacton (mg/d) (with a value of 0), Ca antagonist, alpha1-receptor antagonist, alpha2-receptor agonist, ACE-inhibitors, AT1-receptor blockers, high-ceiling diuretics, thiazid diuretics, amilorid/triamteren, beta-blockers, vasodilators, and nitrate. A 'side effects' section includes checkboxes for impotence, libido, and gynäkomastie. A 'save' button is located at the bottom left of the main form area. On the left side, a vertical menu contains links for 'New', 'Edit', 'report', 'Info', and 'Logout', along with user information: '- conn-register RC 5 -', 'Angemeldet: fsegmill', and 'Med. Klinik Ziemssentrasse'.

## 2.4.2. Die einzelnen Programmpunkte

Nach den einmalig eingegebenen Stammdaten des Patienten gilt es, die oben angegebenen Programmpunkte zu bearbeiten, um die relevanten Informationen dieses Patienten für das Register zu speichern.

### 2.4.2.1. Untersuchung

Der Punkt „U“ für Untersuchung beinhaltet die Darstellung eines Klinikaufenthaltes, Ambulanz- oder Arztbesuches. Neben dem exakt festzulegenden zeitlichen Rahmens des Aufenthaltes fragt das Programm nach Größe und aktuellem Gewicht des Patienten sowie automatisch daraus errechnetem Bodymassindex (BMI: Gewicht in kg / quadrierte Körpergröße in m [46]). Darüber hinaus sind die aktuellen Laborwerte Natrium, Kalium, Kreatinin und, wenn bestimmt, Aldosteron und Renin sowie Urinparameter (Sammeldauer, Sammelvolumen, Mikroalbuminurie, Kalium, Natrium, Kreatinin, Aldosteron [falls kein 24-Stunden-Urin vorhanden, wird der Spontanurin verwendet]) einzugeben. Auch die Medikation des Patienten vor Aufnahme in die Klinik / Ambulanz bzw. vor dem Arztbesuch ist von Interesse. Das Programm gibt hierzu die für das Register relevanten Medikamente vor: Zahlreiche Antihypertensiva sowie Antidiabetika und Statine und deren mögliche Nebenwirkungen. Die aktuelle und die Dauermedikation der Patienten wurde erfragt, wobei

Mineralrezeptorantagonisten (Spironolacton, Eplerenon) auch quantitativ erfasst wurden. Vor einer Aldosteron- / Renin-Bestimmung muss angegeben werden, ob bzw. wie lange zuvor Betablocker und / oder Mineralrezeptorantagonisten abgesetzt wurden, da Betablocker die Reninwerte reduzieren und so fälschlicherweise die Aldosteron / Renin-Ratio erhöhen (85, 86), und Mineralrezeptorantagonisten ebenfalls Aldosteron- und Reninwerte beeinflussen (80). Darüber hinaus ist bei dieser Laborbestimmung die Angabe des durchführenden Labors unumgänglich, da eine Vielzahl von Assays zur Bestimmung der Parameter zur Verfügung steht und der Assay deutlichen Einfluss auf die Ergebnisse ausübt (81).

Unter diesem Programmpunkt (statt unter Anamnese) sind noch die Fragen nach Vorliegen eines Diabetes sowie nach Hypertonie zum Zeitpunkt der aktuellen Aufnahme eingearbeitet. Das Vorliegen eines Diabetes wurde wie folgt definiert (18):

Tabelle 2.2: Definition von Diabetes und gestörter Glukosehomöostase

Stadium	Nüchtern-Plasma-Glukose	Gelegenheitsblutzucker	Oraler-Glukose-Toleranztest (zwei Stunden Wert)
Diabetes	$\geq 126 \text{ mg / dl}$	$\geq 200 \text{ mg / dl}$	$\geq 200 \text{ mg / dl}$
Gestörte Glukose - Homöostase	$\geq 110 \text{ mg / dl} < 126 \text{ mg / dl}$		$\geq 140 \text{ mg / dl} < 200 \text{ mg / dl}$

Die arterielle Hypertonie wurde nach gängiger Definition ab Bluthochdruck Stufe 1 und somit ab einem systolischen Wert von 140 mmHg und einem diastolischen Wert ab 90 mmHg festgelegt (13).

Als allgemeine Konvention wurde bestimmt, dass eine neue Untersuchung nur dann angefangen werden sollte, wenn folgende Mindestangaben gefunden werden können: Ein Blutdruckwert (das Programm fragt in der Vorgabe nach den ersten drei dokumentierten Werten des aktuellen Aufenthalts), aktuelle Medikation, bedeutende Therapieänderung sowie neue Erkenntnisse in der Diagnostik.

#### 2.4.2.2. Anamnese

Unter dem nächstfolgenden Programmpunkt fragt das Programm zunächst nach dem Vorliegen sekundärer Hypertonieformen (renaler Hypertonus, Cushing, Phäochromozytom,

Hyperthyreose). Darüber hinaus wird nach den genetischen Erkrankungen Multiple endokrine Neoplasie I, familiärer Hyperaldosteronismus Typ I und familiärer Hyperaldosteronismus Typ II gefragt. Diese Krankheiten wurden wie folgt für das Programm definiert:

Tabelle 2.3: Definitionen relevanter genetischer Erkrankungen

Krankheit	Definition	Literaturangabe
MEN 1	„Die multiple endokrine Neoplasie Typ I ist gekennzeichnet durch eine Prädisposition für Tumore der Nebenschilddrüse, Hypophysentumore und Inselzellen des Pankreas.“	(8)
Familiärer Hyperaldosteronismus Typ 1	„Glukokortikoid-supprimierbarer-Hyperaldosteronismus ist familiär bedingt und gewöhnlich assoziiert mit bilateraler Nebennierenhyperplasie; Glukokortikoid-supprimierbarer-Hyperaldosteronismus ist auch bekannt als familiärer Hyperaldosteronismus Typ 1. Die Vererbung erfolgt autosomal dominant.“	(52, 71, 97)
Familiärer Hyperaldosteronismus Typ 2	„Familiärer Hyperaldosteronismus Typ 2 ist nicht supprimierbar durch Dexamethason. Der genetische Defekt scheint verschieden von dem des Typ 1 zu sein. Verbindungen zu Chromosom 7p22 wurden in mehreren Familien beschrieben.“	(47, 93, 97)

Darüber hinaus wird in der Anamnese nach Hyperlipidämie und COPD gefragt. Erstgenannte wurde auf Boden der gängigen Laborgrenzwerte wie folgt definiert:

- Hypertriglyzeridämie > 180 mg / dl (Festlegung durch die Conn-Arbeitsgruppe gemäß der geltenden Laborreferenzwerte)
- Hypercholesterinämie > 200 mg / dl (Festlegung durch die Conn-Arbeitsgruppe gemäß der geltenden Laborreferenzwerte)

COPD: „Ein Krankheitszustand, der durch Verminderung des Luftflusses, die nicht voll reversibel, gekennzeichnet ist. Die Luftflussverminderung ist normalerweise sowohl progredient als auch assoziiert mit einer abnormalen Entzündungsantwort der Lungen auf toxische Teilchen oder Gase... Die GOLD-Definition der Luftflusseinschränkung ist ein FEV1 / FVC-Verhältnis von weniger als 70%.“ (102)

### 2.4.2.3. Ereignisse

Unter diesem Programmpunkt gilt es, alle für das Register wesentlichen Krankheitsereignisse, die ein Patient erlitt bzw. unter denen er leidet, festzuhalten. Dieser Programmpunkt ist vor allem für die spätere Fragestellung der Prävalenz / Inzidenz der Komorbiditäten der Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus von Bedeutung.

Auch hier gibt die Eingabemaske eine Vielzahl von Erkrankungen vor: Angina pectoris, Myokardinfarkt, chronische Herzinsuffizienz, Koronarangioplastie, hypertensive Krise, TIA, PRIND, Stroke, Neoplasie, Osteoporose, Hüftfraktur, Radiusfraktur, Wirbelfraktur, Schlafapnoe, Hypo- / Hyperkaliämie, pAVK, diabetisches Fußsyndrom, chronische Niereninsuffizienz, tiefe Venenthrombose, Vorhofflimmern, andere atriale Dysarrhythmien, andere ventrale Dysarrhythmien, andere Ereignisse, Tod.

Diese Krankheiten mussten für das Programm definiert und im angelegten Handbuch festgehalten werden. Wichtig war es hierbei, praktikable Definitionen festzulegen, da die Quellen für die Patientendaten oftmals lückenhafte Akten mit fehlenden technischen Untersuchungen und nur spärlichen anamnestischen Angaben darstellten.

Die Krankheiten wurden wie folgt definiert:

#### *Angina pectoris*

##### a) stabil (11)

Tabelle 2.4: New Heart Association (NYHA) Klassifikation für die Schwere einer Angina pectoris

I	Symptome bei großer Belastung
II	Symptome bei mittlerer Belastung, z.B. beim Treppensteigen über zwei Stockwerke
III	Symptome bei normaler Alltagsaktivität, deutliche Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit
IV	Symptome in Ruhe, körperliche Beschwerden bei jeder körperlichen Aktivität

##### b) instabil

„Die instabile Angina pectoris ist einerseits definiert durch die Abwesenheit elektrokardiographischer und serologischer Veränderungen, die auf einen nicht transmuralen oder transmuralen Myokardinfarkt hinweisen (typische EKG-

Konstellationen, Auslenkung der CPK), andererseits ist die Definition einer instabilen Koronarsituation an eine der folgenden anamnestischen Erscheinungsformen gebunden:

Crescendo-Angina (zunehmender Schweregrad, häufigere oder längere Angina-Episoden und gesteigerter Bedarf an antianginöser Anfallsmedikation), die auf eine vorbestehende relativ stabile Belastungs-Angina pectoris aufgepfropft ist; (de-novo Angina pectoris), die bei geringer körperlicher Belastung manifest wird oder Angina pectoris in Ruhe bzw. bei geringer körperlicher Belastung innerhalb von 2 Wochen nach einem akuten Myokardinfarkt (Postinfarkt-Angina pectoris); Angina pectoris in Ruhe oder bei geringster körperlicher Belastung.“ (3)

#### *Myokardinfarkt*

„Erhöhung eines biochemischen Myokardnekrosemarkers (am besten Troponin) mit mindestens einem der folgenden Kriterien: a) Symptome der Ischämie b) Entwicklung pathologischer Q-Wellen im EKG c) EKG-Veränderungen, die Ischämiezeichen darstellen (ST-Erhöhung oder Senkung) d) Koronarangioplastie-Intervention.“ (27)

#### *Chronische Herzinsuffizienz (11)*

Tabelle 2.5: New Heart Association (NYHA) Klassifikation für die Schwere einer Herzinsuffizienz

I	Symptome bei großer Belastung
II	Symptome bei mittlerer Belastung, z.B. beim Treppensteigen über zwei Stockwerke
III	Symptome bei normaler Alltagsaktivität, deutliche Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit
IV	Symptome in Ruhe, körperliche Beschwerden bei jeder körperlichen Aktivität

#### *Koronarangioplastie*

„Bei der PTCA wird ein Kathetersystem unter Lokalanästhesie durch eine systemische Arterie eingeführt, um eine stenosierte Arterie durch kontrolliertes Aufblasen eines aufblasbaren Ballons zu dilatieren.“ (35)

### *Hypertensiver Notfall / Hypertensive Krise*

„Eine hypertensive Krise oder ein hypertensiver Notfall ist assoziiert mit einem hohen intraarteriellen Blutdruck – gewöhnlich einem systolischen Wert  $\geq 180$  mmHg und einem diastolischen  $\geq 120$  mmHg.“ (13, 43)

### *TIA*

„Eine TIA ist ein plötzlich auftretendes fokales neurologisches Defizit mit weniger als 24 Stunden Dauer und vermutlich vaskulärer Genese, bedingt durch eine Durchblutungsstörung im Bereich des Gehirns oder Auges. (90) Die klinische Diagnose der TIA basiert auf dem Nachweis plötzlich aufgetretener, passagerer fokalneurologischer Defizite oder einer Amaurosis fugax.“ (77)

### *PRIND*

„Prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit: Die vollständige Rückbildung der neurologischen Ausfälle dauert länger als 24 Stunden.“ (45)

### *Stroke*

„Stroke ist gemäß der WHO Kriterien definiert als sich rapid entwickelnde Zeichen einer fokalen oder globalen Störung der cerebralen Funktion mit Symptomen, die mindestens 24 Stunden anhalten oder zum Tode führen ohne einen anderen ersichtlichen Grund als den eines vaskulären Ursprungs.“ (53)

### *Osteoporose*

„Osteoporose stellt eine Skelettstörung dar, die charakterisiert ist durch verminderte Knochenstärke, die eine Person zu einem erhöhten Frakturrisiko prädisponiert. Knochenstärke beinhaltet die Integration zweier Charakteristika: Knochendichte und Knochenqualität. (10) Der einzige klinisch anwendbare Index der Knochenqualität ist zurzeit die Vorgeschichte des Patienten bezüglich Gebrechlichkeitsfrakturen... Die WHO definiert Gebrechlichkeitsfrakturen als eine Fraktur, die verursacht ist durch eine Verletzung, die bei normalem Knochen keine Fraktur bedingen würde: Das Ergebnis einer reduzierten Dichte und / oder Knochenstärke.“ (9)

### *Schlafapnoe*

„Unter Schlafapnoe wird eine Atempause im Schlaf von mehr als 10 Sekunden verstanden. Bei einem Schlafapnoesyndrom treten mehr als 10 Apnoephasen pro Stunde auf. Klinische Erscheinungen des Schlafapnoesyndroms sind:

- Schnarchen mit nächtlichen Atempausen
- Nachtschweiß

- imperativer Schlafdrang tagsüber, Konzentrationsschwache, morgendlicher Kopfschmerz.“ (83)

#### *Hypokaliämie*

weniger als 3.5 mmol / l (Festlegung durch die Conn-Arbeitsgruppe gemäß der geltenden Laborreferenzwerte)

#### *Hyperkaliämie*

mehr als 5.5 mmol / l (Festlegung durch die Conn-Arbeitsgruppe gemäß der geltenden Laborreferenzwerte)

#### *pAVK*

- I. Beschwerdefreiheit
- II. Belastungsschmerz = Claudicatio intermittens
  - a) Schmerzfreie Gehstrecke > 200 m
  - b) Schmerzfreie Gehstrecke < 200 m
- III. Ischämischer Ruheschmerz der Muskulatur
- IV. Zusätzlich Nekrose / Gangrän / Ulkus (20)

#### *Diabetisches Fußsyndrom*

Für ein diabetisches Fußsyndrom wurde entweder ein Fußulcus oder eine Amputation bei Diabetes mellitus angenommen. (Festlegung durch die Conn-Arbeitsgruppe)

#### *Chronische Niereninsuffizienz:*

Tabelle 2.6: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (63)

Stadium	Bezeichnung	GFR in ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
0	Erhöhtes Risiko für Niereninsuffizienz	≥ 90
1	Nierenschädigung bei normaler Nierenfunktion	≥ 90
2	Nierenschädigung mit milder Niereninsuffizienz	60 – 89
3	Mittelschwere Niereninsuffizienz	30 – 59
4	Schwere Niereninsuffizienz	15 – 29
5	Nierenversagen	< 15

Außerdem wurde aus Gründen der Praktikabilität eine Niereninsuffizienz angenommen, wenn der Laborwert des Kreatinins größer als 1,4 mg/dl war (Festlegung durch die Conn-Arbeitsgruppe gemäß der geltenden Laborreferenzwerte).

### *Tiefe Venenthrombose*

„Bei der akuten tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose handelt es sich um eine partielle oder vollständige Verlegung der (tiefen) Leit- und Muskelvenen durch Gerinnsel, welche zum appositionellen Wachstum und zur Embolisation in die Lunge neigen.“ (48)

Die übrigen Erkrankungen sind selbsterklärend beziehungsweise im Programm zu allgemein gefasst (z.B. Neoplasie) und bedurften daher keiner Definitionsfestlegung.

#### 2.4.2.4. Technische Untersuchungen

Um die Diagnose bzw. die Ursache des primären Hyperaldosteronismus zu sichern sowie eventuelle Komorbiditäten zu erfassen, waren folgende technische Untersuchungen im Programm festzuhalten: CT Nebennieren / CT Abdomen mit Angabe von Tumor / nodulärer Hyperplasie, MRT der Nebennieren mit Angabe von Tumor / nodulärer Hyperplasie, Szintigraphie der Nebennieren mit Angabe von Tumor / nodulärer Hyperplasie, Ultraschall der Nieren und Nebennieren mit Angabe von Tumor / nodulärer Hyperplasie, Echokardiographie mit Angabe von linksventrikulärer Hypertrophie sowie linksventrikulärem Durchmesser in Systole und Diastole, EKG mit Angabe von Lagetyp sowie Rhythmus und Hypertrophiezeichen, 24-Stunden-Blutdruckmessung mit Angabe von mittleren Tag / Nacht-Druck.

Die linksventrikuläre Hypertrophie wurde wie folgt festgelegt: „Mit Hilfe der echokardiographisch gemessenen Werte des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (LVEDD), des interventrikulären Septums (IVS) und der linksventrikulären posterioren Wand (LVPW) sowie der Körperoberfläche wurden die relative Wanddicke ( $RWT = (IVS + LPV) / LVEDD$ , normal lt; 0,44) errechnet. Zeichen einer konzentrischen Hypertrophie waren ein erhöhter Massenindex sowie eine erhöhte relative Wanddicke, Zeichen einer exzentrischen Hypertrophie ein erhöhter Massenindex bei normaler relativer Wanddicke, Zeichen des konzentrischen Remodelings eine erhöhte relative Wanddicke bei normalem Massenindex.“ (61) Darüber hinaus kamen in der EKG-Auswertung die beiden Hypertrophieindices nach Sokolow und Lewis zur Feststellung linksventrikulärer Hypertrophie zum Einsatz.

#### 2.4.2.5. Tests

Im Falle einer abnormen Aldosteron / Renin-Ratio entsteht der Verdacht bezüglich des Vorliegens eines primären Hyperaldosteronismus; hierauf sollte ein Bestätigungstest durchgeführt werden (80). Dazu stehen zahlreiche verschiedene Tests zur Verfügung (80), weshalb im Computerprogramm des Conn-Registers eine Vielzahl dieser zur Auswahl gefunden werden können. Eine der Fragestellungen des Registers war bzw. ist die nach der korrekten Durchführung verschiedener Bestätigungstest an unterschiedlichen Zentren. Daher legte die Conn-Arbeitsgruppe die Guidelines der verschiedenen Tests nach der inzwischen gängigen Durchführung fest:

##### *Kochsalzbelastungstest (i.v.)*

Intravenöse Infusion von 2 Litern isotonischer Kochsalzlösung über den Zeitraum von 4 Stunden in liegender Position; Messung des Aldosteron- / Reninwertes zur Bestimmung von Plasmaaldosteronkonzentration und Plasmareninkonzentration jeweils unmittelbar vor und nach Infusion.

##### *Kochsalzbelastungstest (oral)*

Dreimal täglich 2 Gramm Natriumchlorid zu den Mahlzeiten über den Zeitraum von 3 Tagen; am dritten Tag Messung des Natriums und Aldosterons im 24-Stunden-Urin.

##### *Fludrocortison Suppressionstest*

0,1 Milligramm Fludrocortison alle 6 Stunden für einen Zeitraum von 4 Tagen; am fünften Tag Aldosteron- / Renin-Bestimmung um 10 Uhr morgens sowie Cortisolmessung um 7 Uhr und um 10 Uhr morgens.

##### *Captopriltest*

Gabe von 25 / 50 Milligramm Captopril; zwei Stunden nach Verabreichung Bestimmung von Aldosteron und Renin.

##### *Lasix-Renin-Orthostase-Test*

Verharren in liegender Position über 2 Stunden; danach Entnahme von Aldosteron und Renin; anschließende Gabe von 40 Milligramm Furosemid (Lasix); anschließendes Verharren in aufrechter Lage über einen Zeitraum von 2 Stunden; danach wiederum Bestimmung von Aldosteron und Renin; eine Cortisolentnahme ist zu beiden Zeitpunkten optional.

*Orthostasetest*

Verharren in liegender Position für 2 – 4 Stunden; danach Blutentnahme von Aldosteron, Renin und Cortisol; danach aufrechte Position für wiederum 2 – 4 Stunden; anschließend wiederum Blutentnahme von Aldosteron, Renin und Cortisol.

*Dexamethason Suppressionstest*

Gabe von 0,5 Milligramm Dexamethason alle 6 Stunden über einen Zeitraum von 4 oder 2 Tagen; am fünften (oder dritten) Tag um 10 Uhr morgens Entnahme von Aldosteron und Cortisol.

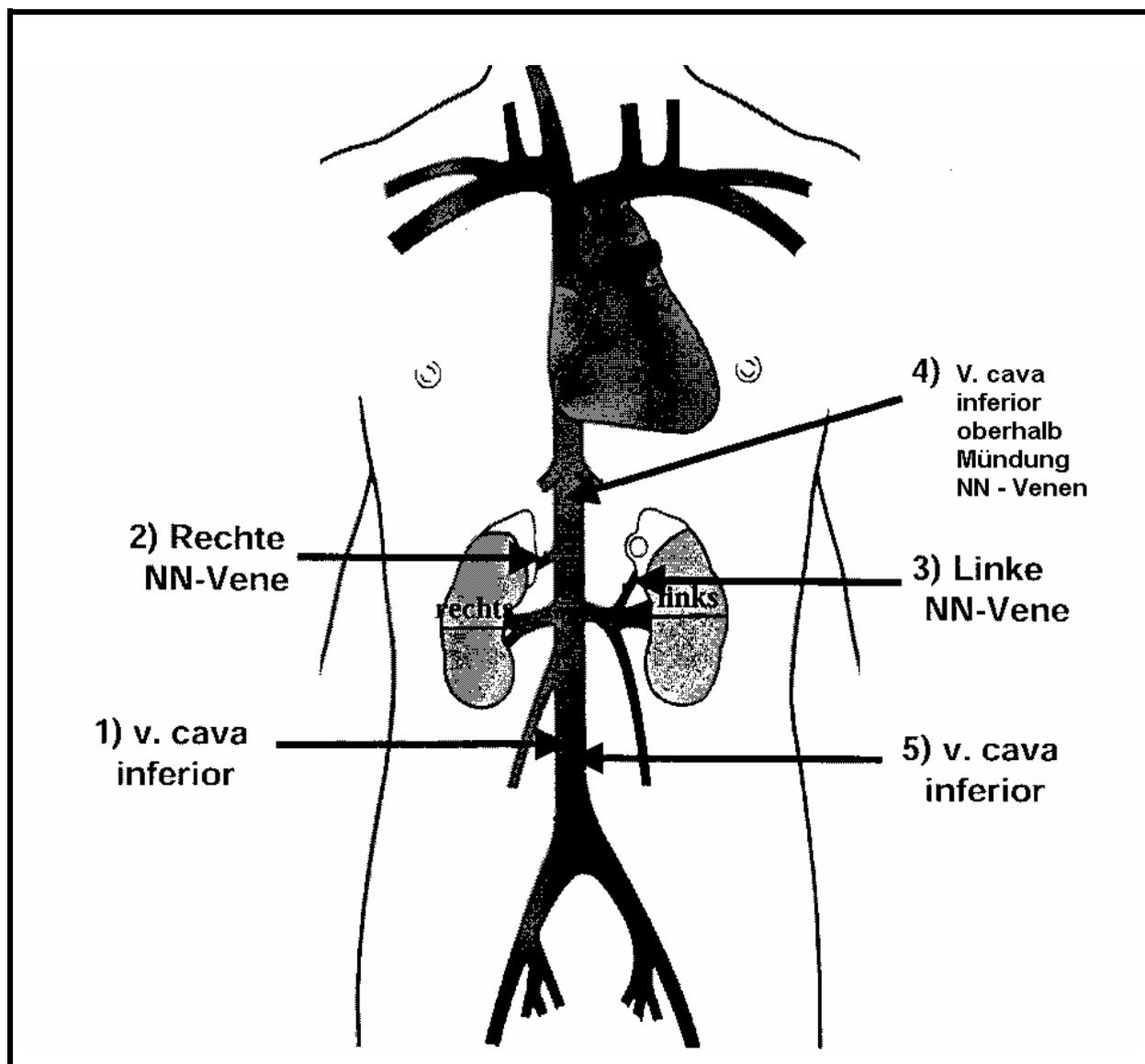
*Selektive Nebennierenvenenblutentnahme*

Entnahme von 5 – 10 Milliliter Blut aus (1 – 5 nach gewünschter Reihenfolge):

1. der Vena cava inferior
2. der rechten Nebennierenvene
3. der linken Nebennierenvene
4. der Vena cava inferior proximal der Mündungsstelle der Venae renales
5. der Vena cava inferior

Aus den gewonnenen Blutproben werden anschließend sowohl Cortisol als auch Aldosteron bestimmt; die Cortisolbestimmung erfolgt zur Verifizierung der richtigen Katheterlage in den Nebennierenvenen: die Cortisol-Konzentrationen müssen in beiden Nebennierenvenen mindestens zweimal höher als peripher sein (19).

Abbildung 2.2: Korrekte Reihenfolge der Blutentnahmen bei der selektiven Nebennierenvenenblutentnahme (abgeändert aus 19)



#### 2.4.2.6. Chirurgie

Neben der medikamentösen Behandlung des primären Hyperaldosteronismus wurden im Conn-Register auch die chirurgischen Interventionen dokumentiert.

Die Therapie der Wahl stellt bei einem Nebennierenadenom die Operation dar (21, 30, 106). Das chirurgische Vorgehen ist hierbei meist die laparoskopische Adrenalektomie (21, 30, 106). Jedoch kommen auch andere Methoden wie zum Beispiel die offene Adrenalektomie zur Anwendung (21). Im Register wurde daher festgehalten, auf welche Weise die Operation

erfolgte sowie deren (falls vorhandene) Komplikationen bis zu vier Wochen nach dem Eingriff. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der Pathologie bezüglich Gewicht, Größe und Malignität des entnommenen Gewebes festgehalten.

#### 2.4.2.7. Abschließen

Dieser letzte Programmpunkt dient zum endgültigen Schließen einer Patientenkartei, sodass die eingegebenen Daten nun im Register ausgewertet und in die Conn-Datei aufgenommen werden können.

### 2.5. Eingabeobjektivität des Registers

Zur Kontrolle der Eingabegleichheit wurden zunächst von jedem der drei Doktoranden der Medizinischen Klinik Innenstadt der LMU München drei Patientenmappen als Kontrollakten ausgewählt, sodass insgesamt neun Akten zur Überprüfung der Objektivität zur Verfügung standen. Diese wurden von jedem der drei Doktoranden in das Programm eingegeben.

Die neun Patientenakten wurden anschließend unter Unkenntlichmachen der dem Datenschutz unterliegenden Angaben kopiert und so anonymisiert an die anderen Zentren zur Kontrolle der Eingabeobjektivität weitergeleitet (Auswertung dieser Akten vgl. Ergebnisteil).

Zur Auswertung der Kontrollakten wurde eine Schablone entwickelt, nach welcher die eingegebenen Daten überprüft werden: Zunächst erfolgt eine Überprüfung der Eingaben auf Vollständigkeit. Hierbei geht es um die korrekte, das heißt vollständige Erfassung der Anzahl der Untersuchungen, der Tests, der Ereignisse, der Komorbiditäten sowie technischer Untersuchungen und Operationen. Im anschließenden zweiten Teil der Schablone erfolgt die Überprüfung der Eingaben auf Richtigkeit. Diese wurde je nach dem zu kontrollierenden Parameter unterteilt in die Unterpunkte Richtigeingabe / Falscheingabe und Angabe prozentualer Abweichungen der Eingabewerte.

Abbildung 2.3: Schablone zur Kontrolle der Eingabeobjektivität

<b><u>Eingabeobjektivität</u></b>							
<b><u>1.) Überprüfung auf Vollständigkeit</u></b>							
Anzahl der Untersuchungen	Anzahl und Art der Tests	Anzahl und Art der Ereignisse / der Komorbiditäten	Anzahl und Art der technischen Untersuchungen	Eingabe von Operation und Pathologie			
XX	XX	XX	XX	XX			
<b><u>2.) Überprüfung auf Richtigkeit</u></b>							
a) <u>Einteilung in Richtigeingabe und Falscheingabe (keine prozentuale Abweichung erchenbar bzw. sinnvoll)</u>							
<b>Stammdaten:</b> Geschlecht, Geburts-datum	<b>EKG:</b> Lagetyp, Hypertrophie	<b>Echokardio- gramm:</b> Hypertrophie	<b>CT/US/MRT/ Szintigraphie:</b> Tumor, noduläre Hyperplasie	<b>Operation:</b> Lokalisation, Komplikation, Malignität			
b) <u>Errechnung prozentualer Abweichungen bei Eingaben</u>							
Größe	Ge- wicht	Blut- druck	Labor- werte	Urin- werte	Anzahl Medika- mente	Test- werte	24h-RR- Werte

## 2.6. Statistische Methoden

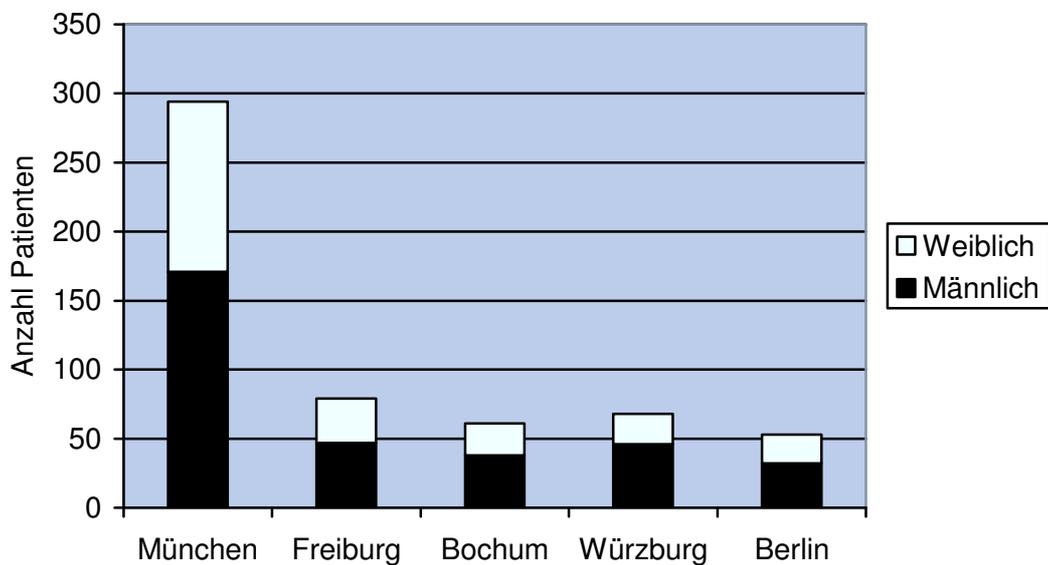
Zur statistischen Auswertung des Datensatzes kamen neben einem computergesteuerten Zählprogramm zur Anzahl der verschiedenen Komorbiditäten, Ereignisse, Tests und Untersuchungen die Programme BMDP und R Version 2.5.1. zur Anwendung. Zudem wurden der Shapiro-Wilk-Test und Fisher`s-Exact-Test verwendet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Epidemiologische Daten

Das Patientenkollektiv des retrospektiven Teils des Registers umfasst Daten von 555 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus. Hiervon waren 228 weiblichen und 327 männlichen Geschlechts. Dies entspricht einer Verteilung von 41% Frauen und 59% Männern im Register.

Abbildung 3.1: Geschlechtsverteilung innerhalb der Zentren unter Berücksichtigung der jeweiligen Patientenanzahl des Zentrums



Wie in Abbildung 3.1 zu sehen, zeigt sich das Überwiegen des männlichen Geschlechts nicht nur im gemeinsamen Durchschnitt, sondern auch in jedem einzelnen Zentrum.

Das Durchschnittsalter der 228 weiblichen Patientinnen betrug hierbei 53 Jahre; die jüngste Patientin war 20, die älteste 89 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der 327 männlichen Patienten war 56,5 Jahre, wobei der jüngste Patient 17, der älteste 88 Jahre alt war. Die Altersangabe bezieht sich auf das jeweilige Alter zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Register.

Wie in den Abbildungen 3.2 und 3.3 zu sehen ist, waren die meisten Patienten / Patientinnen des Registers in der Altersklasse der 50 bis 60 Jährigen.

Abbildung 3.2: Überblick über die Altersverteilungen innerhalb des Registers

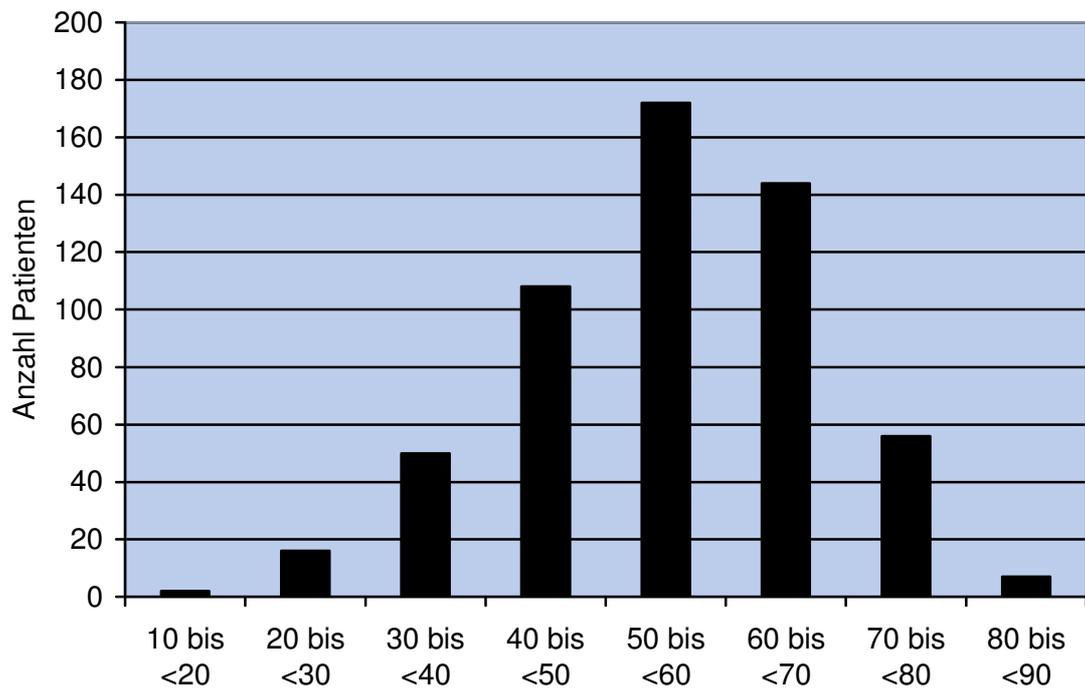
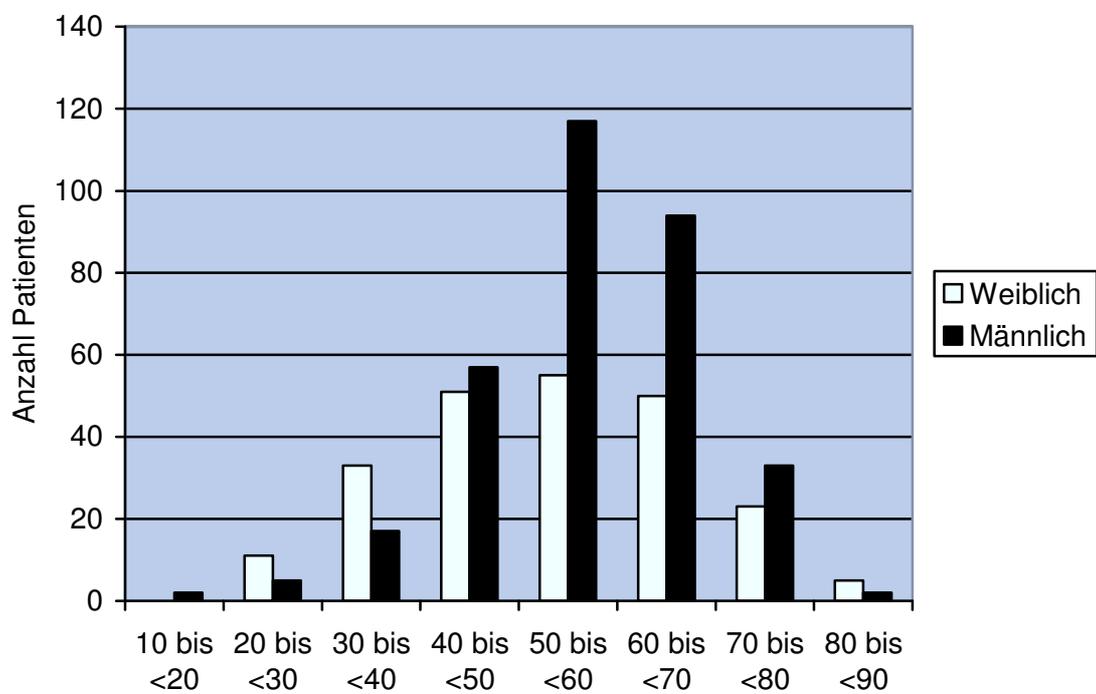


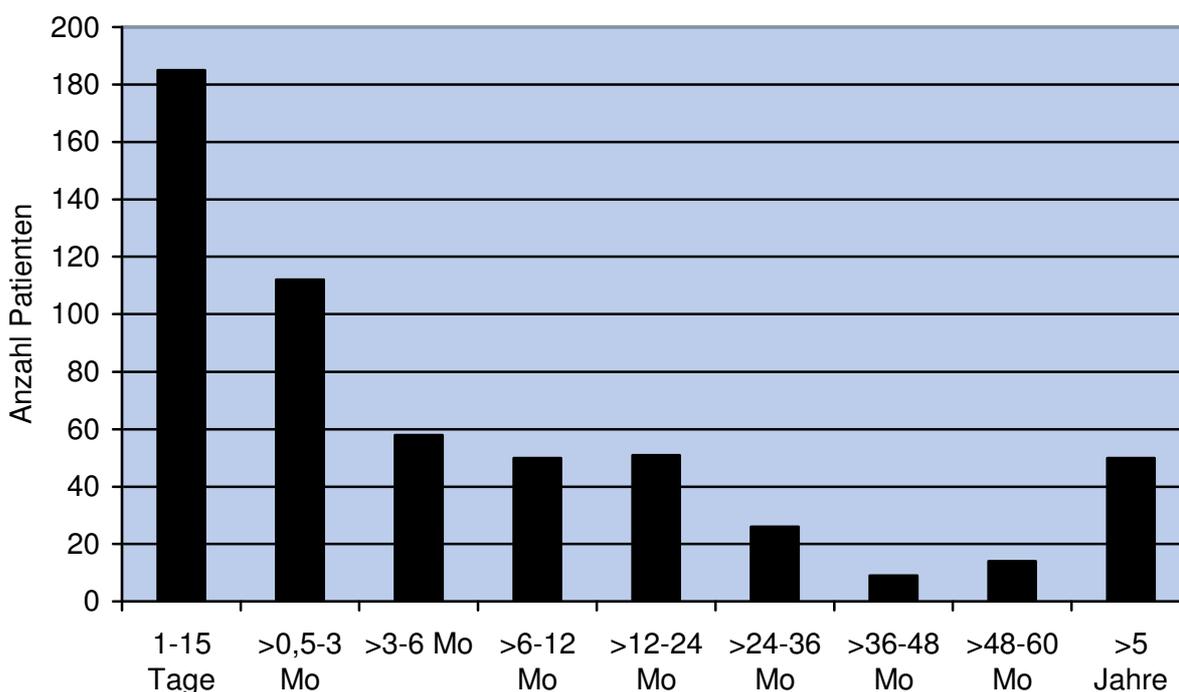
Abbildung 3.3: Überblick über die Alters- und Geschlechtsverteilungen



### 3.2. Der Beobachtungszeitraum des Patientenguts

Die Daten der 555 Patienten des Registers wurden über unterschiedliche Zeiträume je nach Klinikverweildauer bzw. rezidivierenden Klinikaufhalten oder Arztbesuchen retrospektiv erfasst. Das Minimum dieser Erfassung verlief über einen Zeitraum weniger Tage bei einem einmaligen Klinikaufenthalt, das Maximum über einen Zeitraum von mehr als fünf Jahren.

Abbildung 3.4: Patientenanzahl in den verschiedenen Beobachtungszeiträumen



### 3.3. Body Mass Index

Der Body Mass Index (Gewicht in kg / quadrierte Körpergröße in m [46]) wurde bei 467 Patienten erfasst. Nach gängiger WHO-Definition (46) wurde ein Body Mass Index (BMI) von  $> 30 \text{ kg/m}^2$  als Adipositas definiert. Für das Register unterschieden wurde des Weiteren eine Einteilung in Adipositas Grad I (Body Mass Index  $> 30 \text{ kg/m}^2$  bis  $35 \text{ kg/m}^2$ ) sowie in höhergradige Adipositas (Body Mass Index  $> 35 \text{ kg/m}^2$ ).

Bei 31% der Patienten mit dokumentiertem BMI wurde eine Adipositas Grad I festgestellt, bei 9% eine Adipositas Grad II oder höher; 60 % lagen unter dem BMI von  $30 \text{ kg/m}^2$ .

Die Klasse der Patienten mit Adipositas Grad I setzt sich zu 58,5% aus männlichen und zu 41,5% aus weiblichen Patienten zusammen. Das Kollektiv der höhergradigen

Adipositasstufen hingegen wurde von 64% männlicher und 36% weiblicher Patienten gebildet.

### 3.4. Die klinischen Parameter Blutdruck und Hypokaliämie

#### 3.4.1. Durchschnittliche Blutdruckwerte und deren Altersabhängigkeit sowie Streuweite der gemessenen Werte

Wie im Eingabeprogramm vorgegeben, waren die ersten drei aufgezeichneten Blutdruckwerte eines Klinikaufenthalts oder Ambulanzaufenthalts oder Arztbesuchs für die jeweilige Untersuchung von Interesse. Im Folgenden sollen nur die Blutdruckwerte bei Erstaufnahme dargestellt werden.

Der minimale systolische Wert, der bei dieser initialen Untersuchung gemessen wurde, betrug 85 mmHg, der maximale 300 mmHg; der minimale diastolische Wert betrug 49 mmHg, der maximale 190 mmHg.

Tabelle 3.1: Durchschnittsblutdruckwerte bei der initialen Erfassung

Wert	Systolisch	Diastolisch
Einheit in mmHg	167 ± 29	98 ± 18

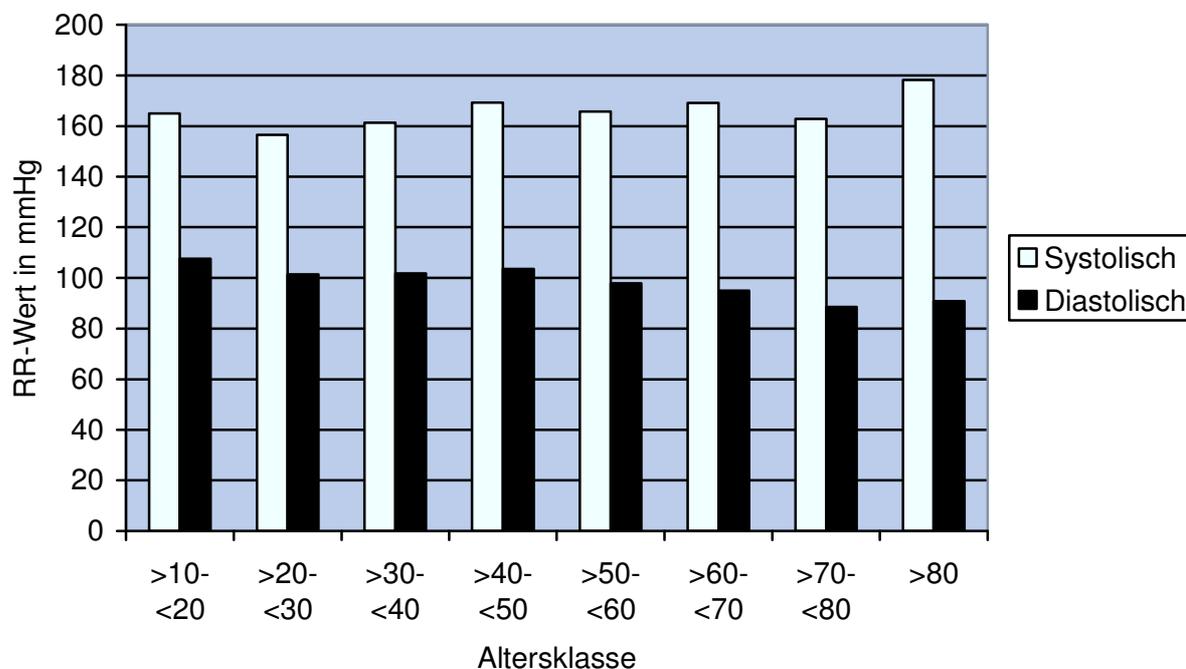
Tabelle 3.2: Durchschnittsblutdruckwerte in den jeweiligen Zentren

Zentrum	Systolischer Durchschnittswert in mmHg	Diastolischer Durchschnittswert in mmHg
München	168 ± 30	99 ± 19
Freiburg	167 ± 31	100 ± 16
Bochum	165 ± 28	92 ± 17
Würzburg	170 ± 28	100 ± 19
Berlin	157 ± 26	93 ± 15

Die Zentren Berlin und Bochum liegen vor allem bei den diastolischen Blutdruckwerten deutlich unter den Durchschnittswerten der übrigen Zentren. Es lohnt daher, die gewonnenen

Werte zu späterem Zeitpunkt unter Berücksichtigung der durchschnittlichen Antihypertensivazahl in der Behandlung darzustellen.

Abbildung 3.5: Altersabhängigkeit der durchschnittlichen Blutdruckwerte in mmHg bei Aufnahme



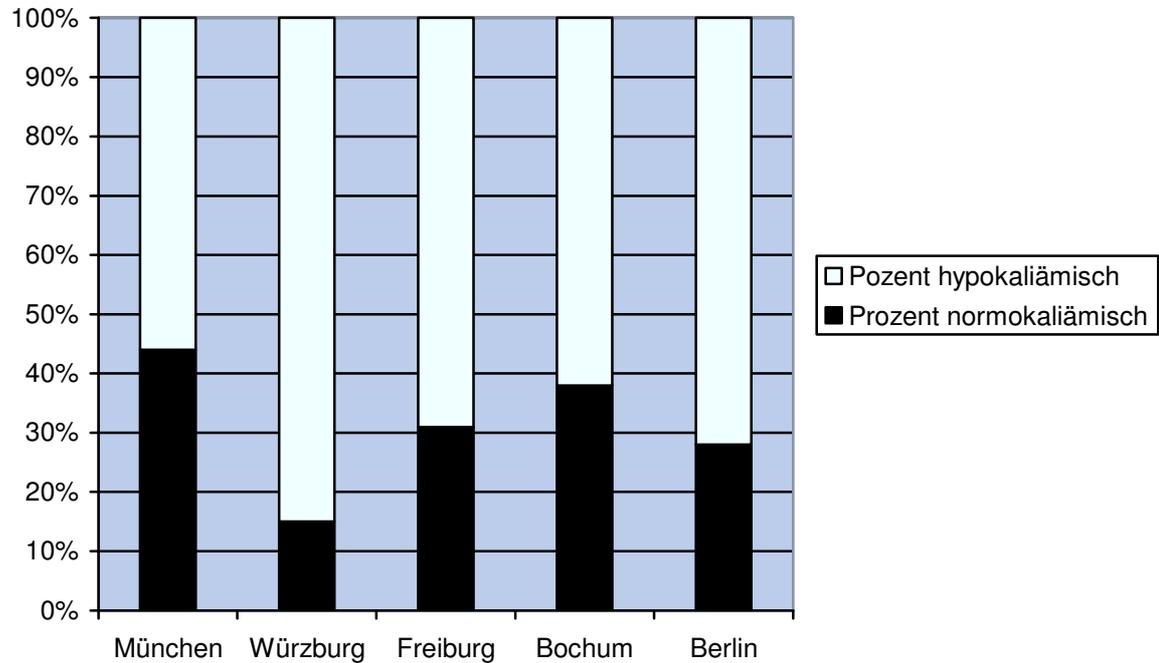
### 3.4.2. Hypokaliämien

Die Auswertung der Daten ergab insgesamt 353 hypokaliämische Patienten bei den 555 Registerpatienten. Davon waren 267 Kaliumwerte unterhalb des Normwertes von 3,5 mmol / l. Der niedrigste gemessene Kaliumwert bezüglich Hypokaliämie betrug 1,90 mmol / l, der höchste 3,49 mmol / l. Die restlichen 86 Hypokaliämien wurden entweder durch anamnestische hypokaliämische Ereignisse (vgl. „Hypokaliämie“ unter Programmpunkt Ereignisse) oder durch dokumentierte Kaliumsubstitution aufgrund Hypokaliämie hervorgerufen. Der durchschnittliche Kaliumwert der hypokaliämischen Patienten lag bei  $3,0 \pm 0,3$  mmol/l.

#### 3.4.2.1. Hypokaliämien in den verschiedenen Zentren

Im Zentrum München wurden 164, in Freiburg 55, in Bochum 38, in Würzburg 58 und in Berlin 38 hypokaliämische Ereignisse festgestellt. Die folgende Abbildung 3.7 soll den prozentualen Anteil der hypokaliämischen Patienten im jeweiligen Zentrum darstellen.

Abbildung 3.6: Prozentualer Anteil hypokaliämischer Patienten in den Zentren bezogen auf die jeweilige zentrenspezifische Patientenzahl



Würzburg hat mit 85% einen sehr hohen Anteil hypokaliämischer Patienten. Die anderen Zentren streuen mit 56% in München, 62% in Bochum, 69% in Freiburg und 72% in Berlin.

#### 3.4.2.2. Hypokaliämien und Geschlecht

Von den insgesamt 353 Hypokaliämien waren 219 beim männlichen Geschlecht zu verzeichnen. Dies entspricht einem Prozentanteil von 62.

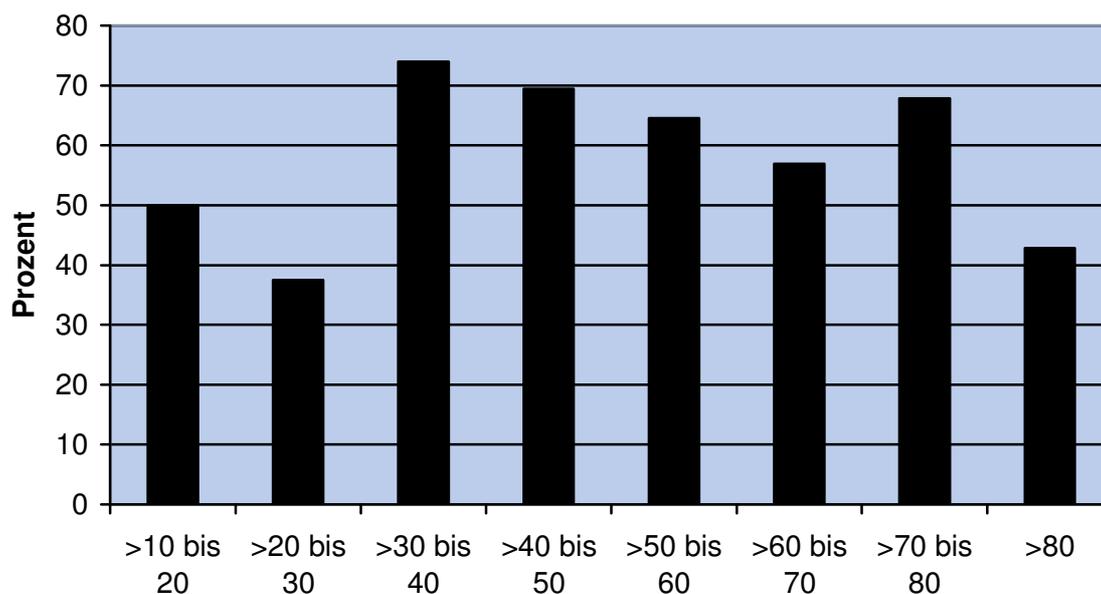
Im Folgenden soll das Auftreten hypokaliämischer Ereignisse innerhalb des jeweiligen Geschlechts zentrenspezifisch dargestellt werden.

Tabelle 3.3: Hypokaliämie und Geschlechtsverteilung in den verschiedenen Zentren mit Angabe des geschlechtsbezogenen Prozentsatzes hypokaliämischer Patienten

Zentrum	Männlich	% Männlich	Weiblich	% Weiblich
München	97 / 170	57 %	67 / 124	54 %
Freiburg	34 / 47	72 %	21 / 32	66 %
Bochum	21 / 38	55 %	17 / 23	74 %
Würzburg	40 / 46	87 %	18 / 22	82 %
Berlin	22 / 32	69 %	16 / 21	76 %

### 3.4.2.3. Hypokaliämie und Alter

Abbildung 3.7: Prozentuales Auftreten der Hypokaliämien in den verschiedenen Altersklassen



Eine signifikante Häufung hypokaliämischer Ereignisse in einer bestimmten Altersklasse konnte nicht nachgewiesen werden (vgl. Abbildung 3.9). Das verminderte Auftreten dieser in den Altersklassen der >10 – 30 Jährigen sowie der >80 Jährigen sollte wegen der geringen Patientenzahlen in diesen Altersklassen nicht auf Signifikanz untersucht werden.

#### 3.4.2.4. Blutdruck und Hypokaliämie

Zur möglichen Klärung der Fragestellung, ob normokaliämische Patienten mit Conn-Syndrom einen höheren Blutdruck haben als hypokaliämische, ist es zweckmäßig, die Werte dieser beiden Gruppen gegenüberzustellen.

Tabelle 3.4: Vergleich der durchschnittlichen Blutdruckwerte von Patienten mit und ohne Hypokaliämie

Hypokaliämie	Anzahl der Patienten	Systolischer Mittelwert	Diastolischer Mittelwert	Anzahl Antihypertensiva
<b>Ja</b>	353	169 ± 31	99 ± 18	2,53
<b>Nein</b>	202	167 ± 30	98 ± 17	2,24

Wie in Tabelle 3.4 zu sehen ist, zeigt sich kein signifikanter Blutdruckunterschied zwischen hypokaliämischen und normokaliämischen Patienten mit Conn-Syndrom.

### 3.5. Genetische Erkrankungen

Unter den genetischen Erkrankungen, bei denen der Familiäre Hyperaldosteronismus Typ 1 und Typ 2 sowie Multiple Endokrine Neoplasien für das Register von Interesse waren, wurden bei den 555 Patienten insgesamt sechs Eintragungen aufgezeichnet: Vier Fälle eines gesicherten Familiären Hyperaldosteronismus Typ 2, ein Verdacht auf Multiple Endokrine Neoplasie 1 sowie ein weiterer Verdacht auf Multiple Endokrine Neoplasien 2a wurden festgestellt.

### 3.6. Komplikationen und Komorbiditäten

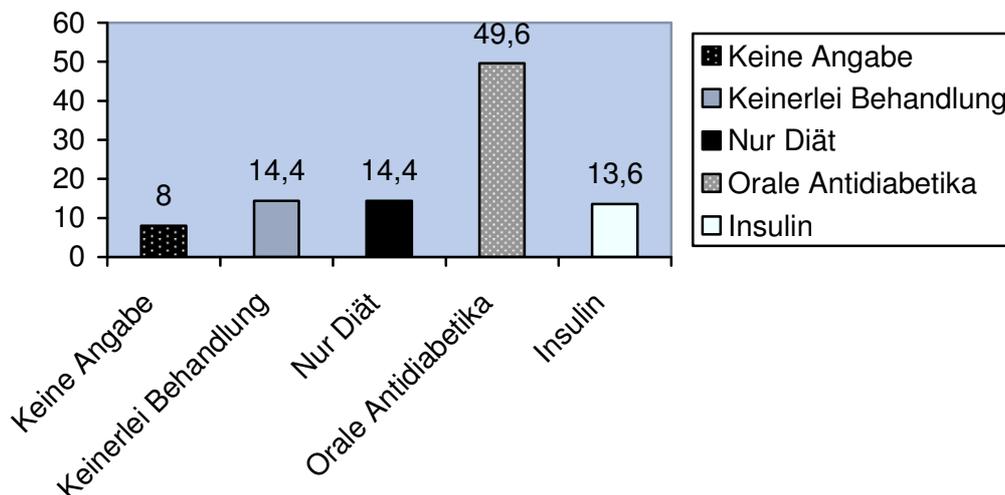
#### 3.6.1. Diabetes mellitus und gestörte Glukosetoleranz

Bei den 555 Patienten konnten 27 Fälle von gestörter Glukosetoleranz, 2 Fälle mit Diabetes mellitus Typ 1 und 124 Fälle mit Diabetes mellitus Typ 2 festgestellt werden.

Bei den 27 Patienten mit gestörter Glukosehomöostase wurden 5 dietätisch eingestellt, die anderen erhielten keinerlei Medikation. Neben den beiden mit Insulin behandelten Typ 1-

Diabetikern streute bei den Typ 2-Diabetikern die Behandlung von keiner bis zu festen Insulingaben:

Abbildung 3.8: Übersicht über die verschiedenen Behandlungsarten in Prozent bei den Typ 2-Diabetikern



### 3.6.2. Zerebrovaskuläre Erkrankungen

Zu den zerebrovaskuläre Erkrankungen, die im Register erfasst wurden, gehören TIA, PRIND, Stroke und die zerebrovaskuläre Stenose. Bei den 555 Patienten wurden insgesamt 68 zerebrovaskuläre Ereignisse bei 62 verschiedenen Patienten festgestellt.

Tabelle 3.5: Darstellung der Verteilung der zerebrovaskulären Erkrankungen

Ereignis	Anzahl insgesamt	Anzahl Patienten mit dem Ereignis
TIA	20	19
PRIND	8	8
Stroke	29	24
Zerebrovaskuläre Stenose	11	11

### 3.6.3. Kardiale Erkrankungen

Unter dieser Rubrik wurden Myokardinfarkt, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, ventrikuläre Rhythmusstörungen sowie linksventrikuläre Hypertrophie im Register erfasst. Auch die Fälle hypertensiver Krisen sollen im Folgenden dargestellt werden.

#### 3.6.3.1. Myokardinfarkt, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern und ventrikuläre Rhythmusstörungen

Tabelle 3.6: Überblick über das Auftreten kardialer Ereignisse im Register

	<b>Myokard- infarkt</b>	<b>Angina pectoris</b>	<b>Herz- insuffi- zienz</b>	<b>Vorhof- flimern</b>	<b>Ventrikuläre Rhythmus- störung</b>
<b>Anzahl der Ereignis- nisse insgesamt</b>	24	35	27	51	21
<b>Anzahl Patien- ten mit Ereignis- nissen</b>	20	35	27	46	20

#### 3.6.3.2. Linksventrikuläre Hypertrophie, PTCA und hypertensive Krise

Fälle von linksventrikulärer Hypertrophie wurden einerseits über einen pathologischen Sokolow-Index, andererseits als sicherer Hinweis über Herzultraschalluntersuchungen (UKG / Echokardiogramm) erfasst. Insgesamt fanden 342 UKGs statt, von welchen 171 bei 130 verschiedenen Patienten eine gesicherte linksventrikuläre Hypertrophie ergaben.

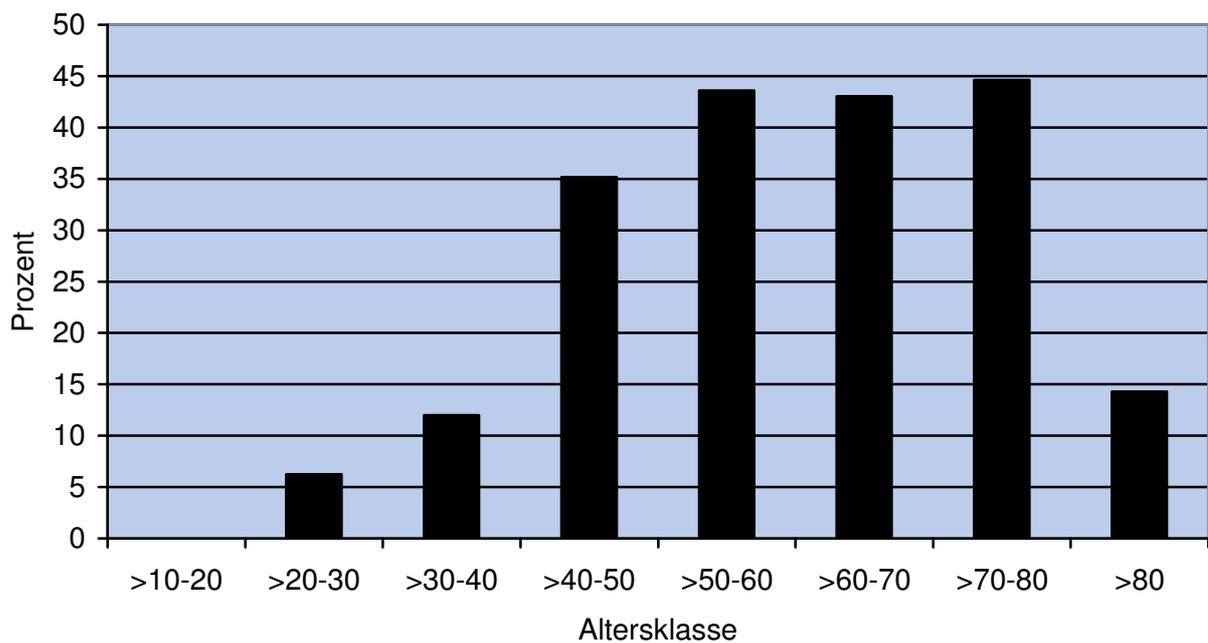
Eine perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) wurden 16 Mal bei 15 verschiedenen Patienten durchgeführt.

Die hypertensive Krise trat innerhalb des Registers 61 Mal bei insgesamt 59 verschiedenen Patienten auf.

### 3.6.4. Hyperlipidämie

Bei den 555 Patienten wurden 208 Fälle von Hyperlipidämie festgestellt. Davon waren 142 männlichen und 66 weiblichen Geschlechts. Prozentual bedeutet dies ein Auftreten einer Hyperlipidämie bei 37,5% der Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus.

Abbildung 3.9: Häufigkeit des Auftretens einer Hyperlipidämie in verschiedenen Altersklassen



### 3.6.5. Niereninsuffizienz

Bei den 555 Patienten wurden 67 Fälle von chronischer Niereninsuffizienz festgestellt. Dies entspricht einem Auftreten dieser bei 12 % der Patienten des Registers.

## 3.6.6. Sonstige Komorbiditäten

Tabelle 3.7: Auftreten sonstiger Komorbiditäten

<b>Komorbidität</b>	<b>Anzahl Fälle</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>Prävalenz in % innerhalb des Registers</b>
<b>COPD</b>	19	19	3,4 %
<b>Osteoporose</b>	18	18	3,2 %
<b>Schlafapnoe</b>	43	43	7,8 %
<b>Thrombose</b>	10	10	1,8 %
<b>Diabetischer Fuß</b>	2	2	0,4 %
<b>Maligne Neoplasie</b>	71	66	12,8 %
<b>Hyperkaliämie</b>	11	11	2,0 %

Die in Tabelle 3.6 aufgeführte Komorbidität „maligne Neoplasie“ wird im Folgenden in die einzelnen malignen Tumore aufgegliedert. Zudem finden auch Fälle primär benigner und semimaligner Tumoren Aufstellung.

Tabelle 3.8: Fälle maligner, benigner und semimaligner Tumore

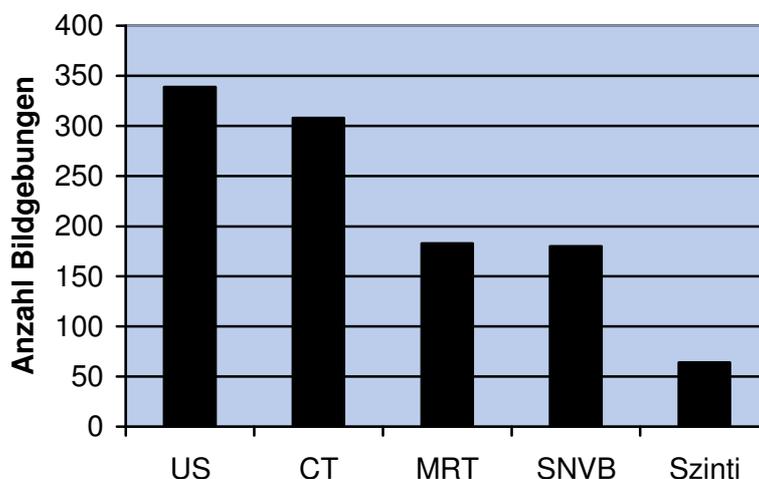
<b>Primär maligne Neoplasie:</b> <b>71 Fälle in 66 verschiedenen Patienten:</b>	Nierenzellkarzinom	9
	Malignes Melanom	8
	Prostatakarzinom	8
	Mammakarzinom	7
	Ovaialkarzinom	6
	Kolonkarzinom	4
	Metastasen verschiedener Genese	3
	Bronchialkarzinom	2
	Zervixkarzinom	2
	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom	2
	Medulläres Schilddrüsenkarzinom	2
	Magenkarzinom	2
	Rektumkarzinom	2
Sonstige	14	
<b>Primär benigne Neoplasie:</b> <b>57 Fälle:</b>	Struma nodosa	37
	Benigne Prostatahyperplasie	8
	Hypophysenadenom	4
	Schilddrüsenadenom	4
	Uterusmyom	4
<b>Semimaligne Tumoren:</b> <b>3 Fälle:</b>	Basaliom	3

### 3.7. Diagnostik

#### 3.7.1. Bildgebende Diagnostik bezüglich Nebennierenadenom / Nebennierenhyperplasie

Zur bildgebenden Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus kamen die Computertomographie, die Magnetresonanztomographie, die Szintigraphie, die selektive Nebennierenvenenblutentnahme sowie der Ultraschall der Nebenniere zum Einsatz.

Abbildung 3.10: Verteilung und Anzahl der verschiedenen bildgebenden Verfahren ohne Doppeluntersuchungen



US = Ultraschall, SNVB = Selektive Nebennierenvenenblutentnahme

Mit insgesamt 453 Ultraschalluntersuchungen bei 339 Patienten sowie 382 Computertomographien bei 308 Patienten stellen diese beiden Untersuchungen die mit Abstand am häufigsten angewandten Verfahren dar. Die Magnetresonanztomographie wurde in 208 Fällen bei 183 verschiedenen Patienten eingesetzt. Die selektive Nebennierenvenenblutentnahme wurde in 192 Fällen bei 180 verschiedenen Patienten durchgeführt. Deutlich seltener wurde die Szintigraphie als Bildgebung verwendet: 70 Untersuchungen bei 64 Patienten fanden statt.

#### 3.7.1.1. Unterschiedlicher Einsatz bildgebender Verfahren in den Zentren

Zur Überprüfung der Frage, ob in den verschiedenen Zentren ein unterschiedliches diagnostisches Procedere angewandt wurde, soll im Folgenden der Einsatz der genannten bildgebenden Verfahren zentrenspezifisch dargestellt werden.

Tabelle 3.9: Bildgebungen in den Zentren ohne Doppeldurchführungen

(In Klammern: Patientenprozentsatz, bei dem die jeweilige Untersuchung angewandt wurde)

<b>Bildgebung</b>	<b>München</b>	<b>Freiburg</b>	<b>Bochum</b>	<b>Würzburg</b>	<b>Berlin</b>
<b>CT</b>	147 (50%)	34 (43%)	40 (66%)	52 (76%)	35 (66%)
<b>MRT</b>	63 (21 %)	31 (39%)	34 (56%)	32 (47%)	23 (43%)
<b>Szintigraphie</b>	28 (10%)	2 (3%)	9 (15%)	19 (28%)	6 (11%)
<b>Ultraschall</b>	181 (62%)	21 (27%)	44 (72%)	53 (78%)	40 (75%)
<b>Selektive Nebennieren- venenblutentnahme</b>	64 (22%)	15 (19%)	51 (84%)	43 (63%)	7 (13%)

### 3.7.2. Diagnostik bezüglich Blutdruck und EKG

Insgesamt fanden sich bei 448 Patienten mindestens ein EKG. Somit sind 107 Patienten ganz ohne jegliche EKG-Aufzeichnung innerhalb des Registers. Von diesen 448 Patienten-EKGs wurden 333 ausgewertet. Bei 72 dieser fand sich ein pathologischer Sokolow-Index.

Zur exakten Hypertoniediagnostik wurden bei 268 Patienten mindestens eine 24-Stunden-Blutdruckmessung durchgeführt.

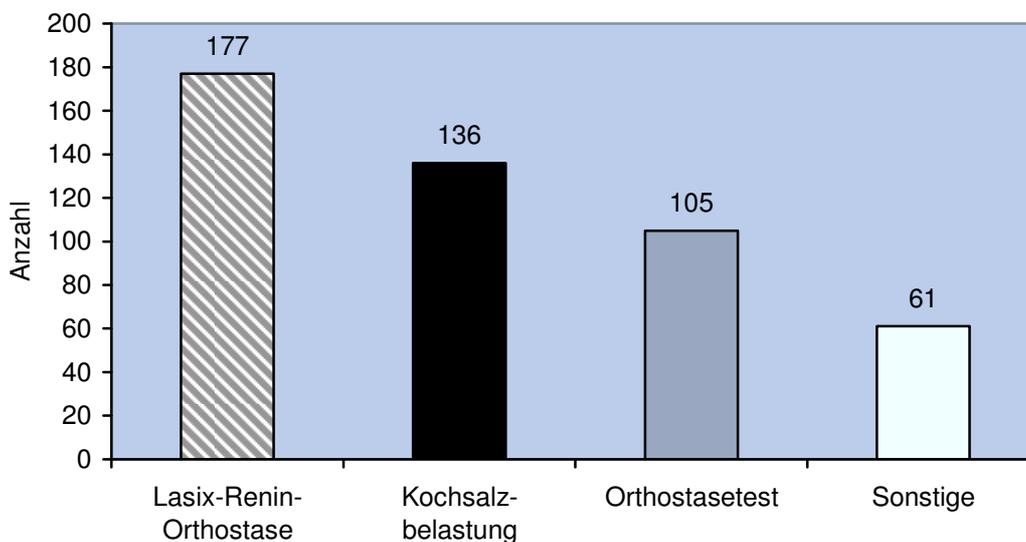
### 3.7.3. Tests

Da insbesondere bei den Patienten der Jahre 1990 – 2000 das Einsetzen von Tests zur Diagnosesicherung und zur Ursachenerforschung des primären Hyperaldosteronismus noch wenig standardisiert war, findet sich eine Vielzahl verschiedener Tests im Register.

Tabelle 3.10: Überblick über die verschiedenen Tests mit ihrer Durchführungshäufigkeit

Test	Anzahl der Durchführung insgesamt	Anzahl der Durchführung bei verschiedenen Patienten
Orthostasetest	152	126
Lasix-Renin-Orthostasetest	225	177
Kochsalzbelastungstest	142	136
Dexamethason-Suppressionstest	35	35
Fludrocortison-Suppressionstest	3	3
Captopriltest	2	2

Abbildung 3.11: Verteilung der Tests ohne Doppeldurchführungen



### 3.7.3.1. Zentrenspezifische Verteilung der jeweiligen Tests

Zur Untersuchung der Fragestellung, inwieweit in den verschiedenen Zentren unterschiedliche diagnostische Vorgehensweisen angewandt wurden, wird im Folgenden die Verteilung der verschiedenen Tests in den Zentren dargestellt.

Tabelle 3.11: Durchgeführte Tests ohne Doppeldurchführungen in den Zentren

Test	München	Freiburg	Bochum	Würzburg	Berlin
<b>Orthostasetest</b>	20	37	0	48	0
<b>Lasix-Renin-Orthostasetest</b>	131	0	0	0	46
<b>Sonstiger Orthostasetest</b>	1	0	20	0	0
<b>Kochsalzbelastungstest</b>	42	16	34	37	7
<b>Dexamethason-Suppressionstest</b>	6	3	14	10	2
<b>Fludrocortison-Suppressionstest</b>	0	0	0	3	0
<b>Captopriltest</b>	0	0	0	2	0

### 3.8. Medikation

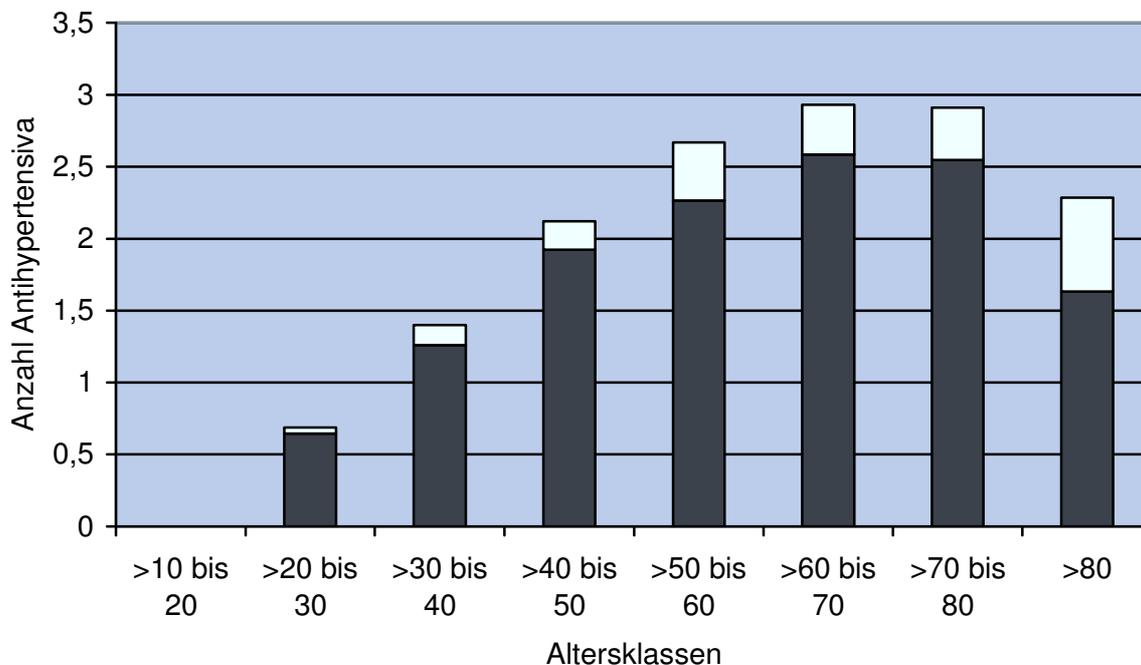
Bei der Medikation der Patienten des Registers wurden verabreichte Antihypertensiva sowie deren mögliche Nebenwirkungen erfasst. Es lohnt daher, die verschiedenen Antihypertensivaklassen mit ihren jeweiligen Verabreichungshäufigkeiten zentrenspezifisch darzustellen. Des Weiteren soll im Folgenden die Medikation bei Erstuntersuchung sowie über den kompletten Krankheitsverlauf dargestellt werden. Auch eine Gegenüberstellung der Durchschnittsblutdruckwerte mit der Anzahl der verabreichten Antihypertensiva in den unterschiedlichen Zentren wird dargestellt.

#### 3.8.1. Medikation bei der Erstuntersuchung

Ursprünglich sollten laut festgelegter Kriterien für die Aufnahmeuntersuchung U1 sämtliche Mineralrezeptorantagonisten (Spironolacton, Eplerenon) abgesetzt bzw. pausiert sein. Im Rahmen der retrospektiven Erfassung zeigte sich allerdings, dass zahlreiche Patienten mit Mineralrezeptorantagonisten bei Erstuntersuchung in die Klinik kamen. Daher gehen in die

folgende Abbildung (zur Darstellung der durchschnittlichen Antihypertensivaanzahl bei Aufnahme) auch Mineralrezeptorantagonisten mit ein.

Abbildung 3.12: Durchschnittliche Antihypertensivaanzahl bei Erstuntersuchung in den verschiedenen Altersklassen; weiß gefärbt der jeweilige Mineralrezeptorantagonistenanteil



Da die Spironolactondosis in den verschiedenen Altersklassen unterschiedlich hoch war, zeigt Tabelle 3.11 die verschiedenen Dosierungen.

Tabelle 3.12: Durchschnittliche Spironolactondosis in den verschiedenen Altersklassen

Alter	>10- ≤20	>20- ≤30	>30- ≤40	>40- ≤50	>50- ≤60	>60- ≤70	>70- ≤80	>80
<b>Spironolacton- dosis in mg</b>	0,0	100,0	75,0	102,5	80,9	87,5	70,0	62,5

### 3.8.2. Medikation im Verlauf

Die durchschnittlich eingesetzte Antihypertensivaanzahl über den gesamten Beobachtungszeitraum des Registers streute von minimal 2,4 Antihypertensiva pro Patient in Freiburg bis maximal 3,9 in Bochum.

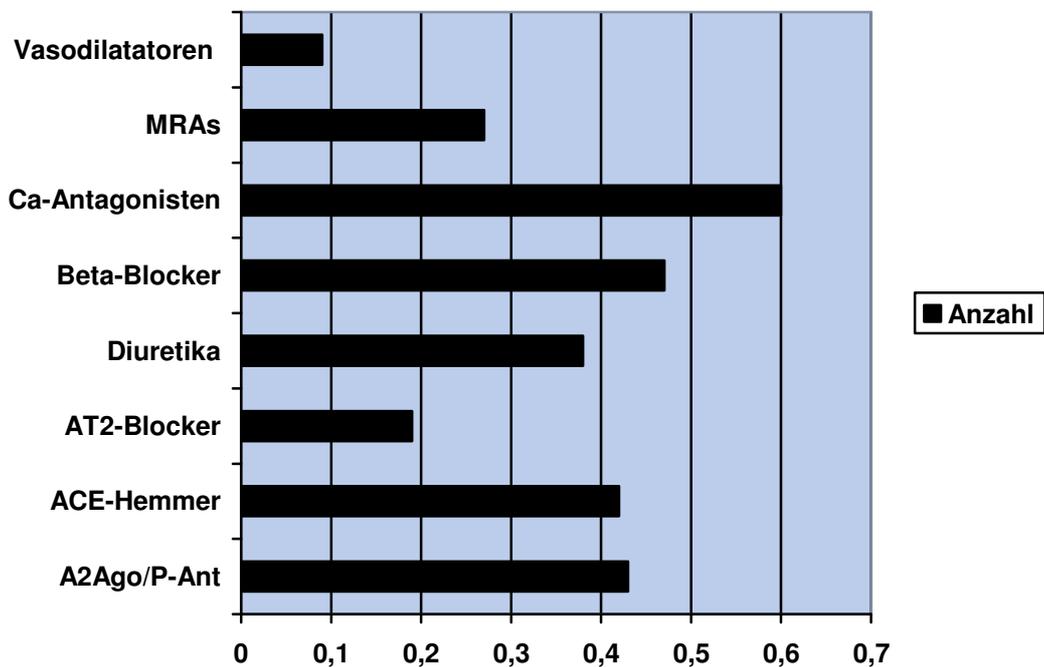
Tabelle 3.13: Anzahl der durchschnittlich eingesetzten Antihypertensiva pro Patient mit Gegenüberstellung der Durchschnittsblutdruckwerte im jeweiligen Zentrum

<b>Zentrum</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Systolischer RR– Wert in mmHg</b>	<b>Diastolischer RR– Wert in mmHg</b>
<b>München</b>	2,5	168,5	99,1
<b>Freiburg</b>	2,4	167,5	100,4
<b>Bochum</b>	3,9	165,1	92,4
<b>Würzburg</b>	3,1	170,5	100,7
<b>Berlin</b>	2,8	157,0	93,1

Trotz der deutlich höheren Antihypertensivaanzahl in Bochum zeigte sich systolisch kein signifikant niedrigerer Blutdruckwert, dafür jedoch liegt der diastolische Wert mit 92,4 mmHg deutlich unter dem allgemeinen diastolischen Durchschnittswert von 98 mmHg (vgl. 3.4.1.).

Bei den jeweiligen Untersuchungen der Patienten wurden sämtliche antihypertensive Medikamente festgehalten. Daher soll im Folgenden der Einsatz der verschiedenen Antihypertensivaklassen dargestellt werden.

Abbildung 3.13: Verteilung der durchschnittlich eingesetzten Antihypertensiva bei den Patienten des Registers



A2Ago/P-Ant = zentrale Alpha 2 Agonisten / periphere Alphaantagonisten

MRAs = Mineralorezeptorantagonisten

### 3.9. Aldosteronwerte und Aldosteronbestimmung

Bei 77 der insgesamt 555 Patienten des Registers wurde keine Aldosteronbestimmung durchgeführt. Die früheste Aldosteronbestimmung erfolgte nach einem Jahr nach der initialen Aufnahme (U1). Die Aldosteronwerte streuten hierbei von 12 minimal bis maximal 1657 pg / ml.

Tabelle 3.14: Aldosteronwerte bei normo- und hypokaliämischen Patienten

	<b>Durchschnittlich gemessener Aldos- teronwert in pg/ml</b>	<b>Minimal gemessener Aldos- teronwert in pg/ml</b>	<b>Maximal gemessener Aldos- teronwert in pg/ml</b>
<b>Normokaliämische Patienten</b>	216 ± 123	18	766
<b>Hypokaliämische Patienten</b>	334 ± 257	12	1657

Für die Aldosteron- und Reninbestimmung wurden insgesamt neun verschiedene Assays von unterschiedlichen Firmen mit differierenden Referenzwerten eingesetzt.

Tabelle 3.15: Übersicht über die verschiedenen eingesetzten Assays

Wert	Firma	Name des Assays	Unterer RB	Oberer RB	Einheit
Aldosteron	Adaltis	MAIA	70	350	pg / ml
Aldosteron	Biermann	DPC CoatACount RIA	40	310	pg / ml
Aldosteron	Nichols	Advantage	35	340	pg / ml
Aldosteron	immunotech / demeditec	Aldosteron RIA	70	350	pg / ml
Renin	Nichols	Advantage Direkt-Renin	3,3	41	mU / l
Renin	Schering / Cis-bio	Renin RIA	5	54,8	mU / l
Renin	DSL	IRMA	9,13	166	mU / l
Renin	Adaltis	MAIA	0,98	4,18	ng / ml / h
Renin	DiaSorin	RENTCK	1,5	5,7	ng / ml / h

Abkürzung RB = Referenzbereich

### 3.10. Operationen

Bei den 555 in das Register aufgenommenen Patienten wurde bei insgesamt 142 eine Operation als kurative Behandlung durchgeführt. Bei 56 dieser wurde das operative gewonnene Material feingeweblich untersucht.

Tabelle 3.16: Verteilung der Operationen auf die verschiedenen Zentren

Zentrum	Anzahl Operationen	Prozentsatz operierter Patienten
<b>München</b>	45 von 294 Patienten	15,3
<b>Freiburg</b>	21 von 79 Patienten	26,6
<b>Bochum</b>	22 von 61 Patienten	36,0
<b>Würzburg</b>	31 von 68 Patienten	45,6
<b>Berlin</b>	23 von 53 Patienten	43,4

Auffallend ist ein – verglichen mit den anderen Zentren – deutlich niedrigerer Prozentsatz an operierten Patienten in München mit nur 15,3%.

Die laparoskopische Adrenalektomie stellte mit 123 durchgeführten Eingriffen das Verfahren der Wahl da. Eine offene Adrenalektomie hingegen wurde bei nur 19 Patienten durchgeführt.

### 3.11. Eingabeobjektivität

Die Eingaben der neun Kontrollakten wurden wie unter 2.5. erwähnt mit der entwickelten Schablone auf Richtigkeit und Vollständigkeit überprüft. Hierbei zeigten sich vor allem bei der Anzahl der eingegebenen Untersuchungen Differenzen. Da jedoch alle Tests, Bildgebungen, Komorbiditäten sowie Operationen unabhängig von einzelnen Untersuchungen erfasst wurden, erwies sich der Datenverlust als sehr gering. Abbildung 3.18 zeigt dies als Beispiel in Form einer ausgefüllten Schablone einer der neun Kontrollakten, die von insgesamt sechs Doktoranden (Eingeber A – F) eingegeben wurden. Hierbei wichen Eingeber A und C von der eigentlichen Untersuchungsanzahl 2 ab, weshalb bei diesen Eingaben somit auch Größe, Gewicht, Blutdruckwerte, Laborwerte sowie Medikamentenanzahl dieser Untersuchung fehlen. Sonst zeigen sich bei diesen beiden Eingabern keinerlei weitere Abweichungen dank der untersuchungsunabhängigen weiteren Erfassung. Eingeber B und D haben jeweils eine technische Untersuchung nicht aufgenommen.

Abbildung 3.14: Eine ausgefüllte Schablone zur Kontrolle der Eingabeobjektivität  
Abweichungen gefettet

<b><u>1.) Überprüfung auf Vollständigkeit</u></b>					
Eingeber	Anzahl Us (2)	Anzahl der Tests (1)	Anzahl der Ereignisse / Komorbiditäten (3)	Anzahl der technischen Untersuchungen (4)	Operation und Pathologie (0)
A	<b>1</b> (-1)	1	3	4	0
B	2	1	3	<b>3</b> (-1)	0
C	<b>1</b> (-1)	1	3	4	0
D	2	1	3	<b>3</b> (-1)	0
E	2	1	3	4	0
F	2	1	3	4	0

<b><u>2.) Überprüfung auf Richtigkeit</u></b>					
<b>a) Einteilung in Richtigeingabe und Falscheingabe (keine prozentuale Abweichung errechenbar bzw. sinnvoll)</b>					
Eingeber	Stammdaten: Geschlecht, Geburtsdatum	EKG: Lagetyp, Hypertrophie	Echokardiogramm: Hypertrophie	CT/US/MRT/ Szintigraphie: Tumor, noduläre Hyperplasie	Operation: Lokalisation, Komplikation, Malignität
A	R, R	R, R	-	R, R, R	-
B	R, R	R, R	-	R, R	-
C	R, R	R, R	-	R, R, R	-
D	R, R	R, R	-	R, R	-
E	R, R	R, R	-	R, R, R	-
F	R, R	R, R	-	R, R, R	-

<b><u>b) Errechnung prozentualer Abweichungen bei Eingaben</u></b>								
Ein-geber	Größe	Ge-wicht	Blut-druck	Labor-werte	Urin-werte	Anzahl Medika-mente	Test-werte	24h-RR-Werte
A	0, <b>X</b>	0, <b>X</b>	0, <b>X</b>	0, <b>X</b>	-	0, <b>X</b>	0	0
B	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	-	0, 0	0	0
C	0, <b>X</b>	0, <b>X</b>	0, <b>X</b>	0, <b>X</b>	-	0, <b>X</b>	0	0
D	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	-	0, 0	0	0
E	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	-	0, 0	0	0
F	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	-	0, 0	0	0

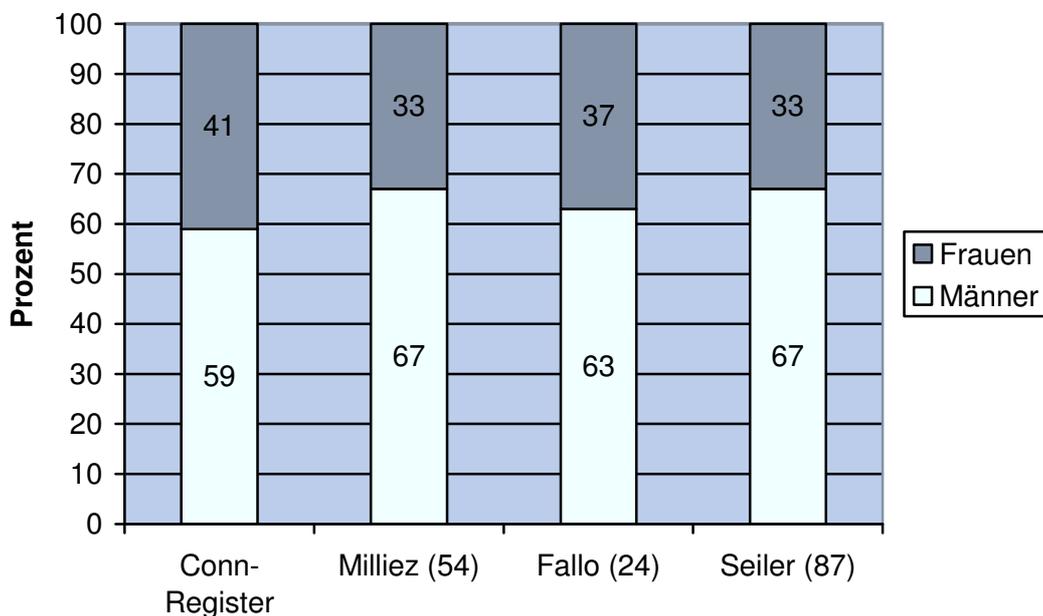
## 4. Diskussion

### 4.1. Diskussion eigener Ergebnisse und Daten

#### 4.1.1. Registerpopulation und epidemiologische Daten

Das Patientenkollektiv des Conn-Registers ist mit einem Durchschnittsalter von  $55,3 \pm 12,4$  Jahren sowie einer Geschlechtsverteilung von 59% männlicher und 41% weiblicher Patienten vergleichbar ähnlich mit anderen Studien: In der Studie von Milliez et al. aus dem Jahre 2005 betrug das Durchschnittsalter  $52 \pm 10$  Jahre; 67% waren männliche, 33% weibliche Patienten (54); die Arbeit von Fallo et al. von 2006 beschreibt ein Durchschnittsalter von  $55 \pm 9$  Jahren sowie einen Anteil von 63% männlicher und 37% weiblicher Patienten (24); auch die Studienpopulation von Seiler et al. aus dem Jahre 2004 weist mit  $50,7 \pm 11,9$  Jahren und 67% männlicher sowie 33% weiblicher Patienten eine strukturelle Ähnlichkeit auf.

Abbildung 4.1: Geschlechtsverteilungen in verschiedenen Studien



Das Patientenkollektiv des Registers kann somit bezüglich Alters- und Geschlechtsverteilung als typisch und repräsentativ für an endokrinologischen Zentren und Spezialabteilungen behandelte Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus bezeichnet werden.

Die Abbildung 4.1 zeigt ein Überwiegen des männlichen Geschlechts in den drei angeführten Studien sowie innerhalb des Registers. Ganguly beschreibt 1998 ein häufigeres Vorkommen

Aldosteron-produzierender Adenome bei Frauen sowie ein Überwiegen des männlichen Geschlechts bei idiopathischem Hyperaldosteronismus (28), der etwa zwei Drittel der Conn-Syndrome verursacht (79).

#### 4.1.2. Der Beobachtungszeitraum der Patienten

Wie unter 3.2. erwähnt und in Abbildung 3.4 zu sehen, wurden nur 50 Patienten länger als fünf Jahre im Register beobachtet. Dies entspricht 9% der im Register erfassten Fälle. Mit 185 Patienten wurde ein Drittel der Registerpopulation nur 1 bis 15 Tage lang beobachtet. Daher fehlt in diesen Fällen eine Verlaufsbeobachtung. So können diese Patientendaten nur eingeschränkt für verschiedene Beobachtungen wie z.B. Therapie und Prognose verwendet werden.

#### 4.1.3. Body-Mass-Index (BMI)

Der durchschnittliche Body-Mass-Index bei den Patienten des Registers ist mit  $28,2 \pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup> vergleichbar ähnlich dem in anderen Studien ermittelten: In der Studie von Rossi et al. aus dem Jahre 2006 (74) wurden bei den 31 Patienten mit Adenom als Ursache des primären Hyperaldosteronismus ein BMI von  $28,3 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup> sowie für die 33 Patienten mit Hyperplasie ein BMI von  $27,0 \pm 4,5$  kg/m<sup>2</sup> ermittelt; bei der Arbeit von Fallo et al. von 2006 mit 85 Patienten mit primären Hyperaldosteronismus betrug der BMI  $27,2 \pm 3,8$  kg/m<sup>2</sup> (24).

#### 4.1.4. Blutdruckwerte und Hypokaliämie

##### 4.1.4.1. Blutdruckwerte

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus haben verglichen mit essentiellen Hypertonikern einen signifikant höheren systolischen und diastolischen Blutdruckwert (44, 87).

Im Folgenden sollen die Patienten des Registers mit anderen Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sowie mit essentieller Hypertonie verglichen werden.

Tabelle 4.1: Gegenüberstellung der Blutdruckwerte bei EH und Patienten mit PHA

	Pat mit PHA	Pat mit EH	Pat mit PHA	Pat mit EH	Pat mit PHA	Pat mit EH	Pat des Registers
n Pat	64	426	85	381	33	260	555
RR syst in mmHg	156 ± 17	147 ± 18	162 ± 26	153 ± 21	164 ± 25	152 ± 25	167 ± 29
RR diast in mmHg	98 ± 10	95 ± 11	98 ± 12	96 ± 11	100 ± 13	91 ± 14	98 ± 18
n Anti-hypertensiva	0*	0*	0**	0**	1,9 ± 1,5	1,5 ± 1,4	2,8 ± 1,9
Literaturangabe	(74)		(24)		(87)		--

\* = Für die Messungen wurden Mineralrezeptorantagonisten mindestens 6 Wochen pausiert; Diuretika, Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten wurden mindestens 2 Wochen pausiert; in einigen Fällen wurde ein Calciumantagonist oder Doxazosin zur Vermeidung hypertensiver Krisen verabreicht.

\*\* = Für die Messungen wurden Mineralrezeptorantagonisten mindestens 2 Monate pausiert; alle anderen Antihypertensiva wurden mindestens 3 Wochen vorher abgesetzt; bei 135 Patienten (29%) musste zur Vermeidung hypertensiver Krisen ein Calciumantagonist oder ein Alphablocker verabreicht werden.

Pat = Patienten

PHA = Primärer Hyperaldosteronismus

EH = Essentielle Hypertonie

Syst = systolisch

Diast = diastolisch

Wie unter 3.4.2.4. erwähnt, konnte innerhalb des Registers keine signifikante Blutdruckdifferenz zwischen normo- und hypokaliämischen Conn-Patienten gefunden werden: Der Durchschnittsblutdruckwert der 353 hypokaliämischen Patienten war mit einem Wert von  $169 \pm 31 / 99 \pm 18$  mmHg dem der 202 normokaliämischen Patienten ähnlich: Dieser betrug  $167 \pm 30 / 98 \pm 17$  mmHg. Allerdings erhielten die hypokaliämischen Patienten durchschnittlich 2,5 Antihypertensiva, wohingegen die normokaliämischen Patienten nur 2,2

bekamen. Die nicht vorhandene Signifikanz zwischen den Blutdruckwerten hypokaliämischer und normokaliämischer Patienten wurde auch in einer anderen früher durchgeführten Studie belegt (82). Dass bei hypokaliämischen Patienten die gleichen Blutdruckwerte wie bei normokaliämischen Patienten nur bei höherer Antihypertensivaanzahl zu erreichen sind, deckt sich mit Literaturangaben, die einen schwereren Verlauf für die hypokaliämischen Fälle beschreiben (25, 100). Meistens sind dies Adenome, die häufiger bei Frauen vorkommen und sich oftmals schon bei jüngeren Patienten manifestieren (28, 80).

#### 4.1.4.2. Hypokaliämie

Neueren Erkenntnissen zufolge ist der Anteil der normokaliämischen Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus weitaus höher als vermutet (62, 79); bis zu 90% der Patienten sind normokaliämisch (59, 69).

Die relativ hohe Anzahl mit 353 hypokaliämischen Ereignissen der 555 dokumentierten Patientenfälle im Register lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass ein Großteil der Patienten aus den früheren Jahren 1990 – 2000 aufgenommen wurde; zu diesem Zeitpunkt war der hohe Anteil normokaliämischer Patienten mit Conn-Syndrom noch nicht bzw. erst kürzlich veröffentlicht. Des Weiteren veränderten sich die Screeningmethoden im Lauf der Jahre wesentlich: Während früher das Auftreten einer Hypokaliämie als obligates laborchemisches Merkmal vorhanden sein musste, wurde hierauf zunächst bei den meisten Studien die Plasma-Renin-Aktivität bestimmt (57, 59); inzwischen wiederum ist diese in den meisten Labors durch die Plasma-Renin-Konzentration ersetzt worden (19). Allerdings hatte bereits im Jahre 1981 Hiramatsu in seiner Studie die Plasma-Renin-Aktivität verwendet und darauf hingewiesen, dass diese bei Patienten mit Aldosteron-produzierendem Adenom deutlich erhöht war (37).

Trotz des Wandels beim Screening sollen im Folgenden die Kaliumwerte der Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus mit denen der essentiellen Hypertoniker verglichen werden.

Tabelle 4.2: Gegenüberstellung der Kaliumwerte essentieller Hypertoniker und von Patienten mit PHA

	Pat mit PHA	Pat mit EH	Pat mit PHA	Pat mit EH	Pat mit PHA	Pat mit EH	Pat des Registers
n Pat	49	260	124	465	25	29	555
Kaliumwerte mmol/l (Mittelwerte $\pm$ SD)	3,7 $\pm$ 0,6	4,3 $\pm$ 0,4	3,5 $\pm$ 0,3	4,4 $\pm$ 0,3	3,7 $\pm$ 0,4	4,2 $\pm$ 0,3	3,6 $\pm$ 0,5
n Pat mit Hypokaliämie	19 (39 %)*	----	Keine Angabe	Keine Angabe	11 (44%)*	----	353 (63%)* *
Literaturangabe	87		54		82		--

Pat = Patienten  
 PHA = Primärer Hyperaldosteronismus  
 EH = Essentielle Hypertonie  
 \* = Hypokaliämie bei Kaliumwerten < 3,4 mmol/l  
 \* \* = Hypokaliämie bei Kaliumwerten < 3,5 mmol/l

Bei den in Tabelle 4.2 aufgeführten verschiedenen Studien zeigt sich ein deutlich niedriger durchschnittlicher Kaliumwert bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus als bei der Gruppe der essentiellen Hypertoniker. Während bei der Studie von Milliez et al. aus dem Jahre 2005 (54) nur die durchschnittlichen Kaliumwerte ermittelt wurden, so erfolgte bei den Studien von Seiler et al. von 2004 (87) sowie bei Schirpenbach et al. von 2006 (82) noch jeweils eine Differenzierung in hypokaliämische und normokaliämische Patienten.

#### 4.1.5. Komplikationen und Komorbiditäten

Zahlreiche Publikationen belegen die Endorganschäden an Herz, Karotiden und Nieren bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (14, 75, 94). Darüber hinaus wurde in einigen Studien eine erhöhte Prävalenz zerebrovaskulärer Erkrankungen bei diesem Patientengut festgestellt (56, 60, 95).

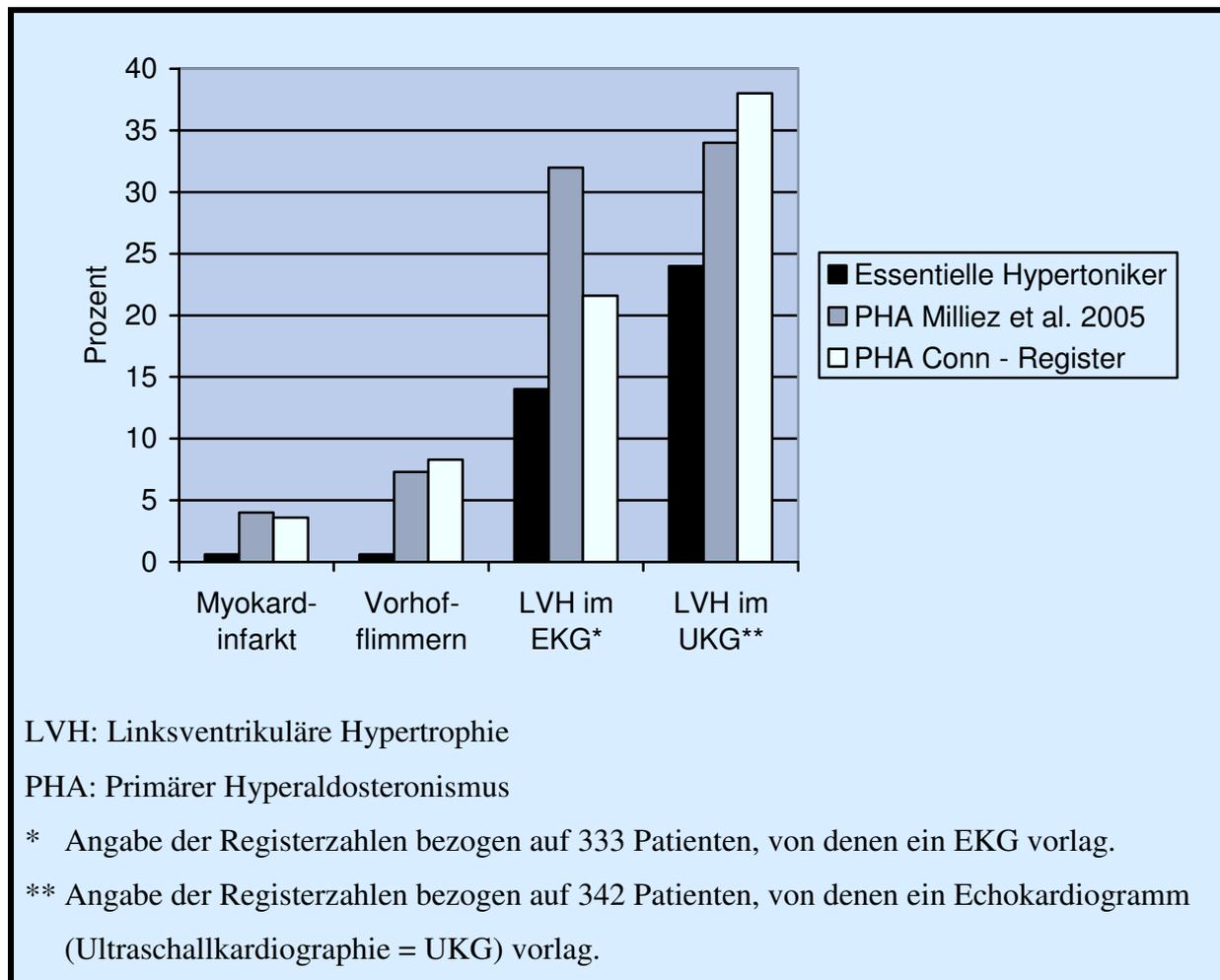
#### 4.1.5.1. Kardiovaskuläre Komorbiditäten

Der primäre Hyperaldosteronismus ist assoziiert mit kardiovaskulärer Hypertrophie und Fibrosierung (74). Zudem wurde berichtet, dass allein ein deutlich erhöhter Aldosteronspiegel unabhängig von der Höhe des Blutdrucks Umbauvorgänge am linken Ventrikel bedingen kann (76): Somit haben Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus verglichen mit anderen Ursachen der arteriellen Hypertonie eine größere gemessene linksventrikuläre Herzmasse – das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen könnte also erhöht sein (76, 88, 104).

Überraschenderweise wurden zunächst wenige kardiale Komplikationen in Assoziation mit dem Krankheitsbild des primärem Hyperaldosteronismus gefunden (76); zwei Fallberichte beschrieben eine Assoziation mit Vorhofflimmern (66) und Kammerflimmern (1), eine Studie eine Häufung von Koronarerkrankungen (60). Nun allerdings belegt eine Studie von Milliez et al. aus dem Jahre 2005 im Vergleich zu essentieller Hypertonikern eine generelle Erhöhung kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Conn-Syndrom (54): 124 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus wurden verglichen mit 465 Patienten mit essentieller Hypertonie; die beiden Patientengruppen wurden hinsichtlich Alter, Geschlecht sowie Blutdruckwerten vergleichbar ähnlich gestaltet; dennoch zeigte die Gruppe der Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus eine signifikant höhere Erkrankungsrate bei Myokardinfarkt (4,0% bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus versus 0,6% bei Patienten mit essentieller Hypertonie) sowie bei Vorhofflimmern (7,3% bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus versus 0,6% bei Patienten mit essentieller Hypertonie); die Rate der kardiovaskulären Erkrankungen bei Adenom und bilateraler nodulärer Hyperplasie zeigte keinen signifikanten Unterschied (54).

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit des Patientenguts aus der Studie von Milliez et al. und den Patienten des Registers (vgl. 4.1.) bietet es sich an, das Auftreten kardiovaskulärer Komorbiditäten in beiden Populationen zu vergleichen. Die kardiovaskulären Ereignisse wurden bei Milliez et al. gemäß der Studie von Blacher et al. aus dem Jahre 1999 (6) entsprechend der International Classification of Diseases for coronary heart disease definiert; im Register erfolgten die Definitionen wie unter 2.4.2.3. angegeben.

Abbildung 4.2: Kardiovaskuläre Komorbiditäten bei Patienten mit essentieller Hypertonie und Patienten mit PHA in Prozent



Das gehäufte Auftreten des Myokardinfarktes und des Vorhofflimmerns bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus ist in Abbildung 4.2 zu sehen.

Auch wenn die linksventrikuläre Hypertrophie und die Myokardfibrosierung die Zunahme des Vorhofflimmerns erklären könnten, scheint es schwieriger, das gehäufte Auftreten des Myokardinfarktes zu erklären (54). Es wurde gezeigt, dass Aldosteron mikrovaskuläre Entzündungsreaktionen im Gehirn und im Myokard auslöst (73). Des Weiteren zeigten neuere Studien, dass eine chronische Aldosteronerhöhung unabhängig von der Höhe des Blutdrucks eine Zunahme der Aortensteifigkeit bedingt (6).

Obwohl Patienten mit einem Aldosteron-produzierenden Adenom in der Regel höhere Serumaldosteronspiegel und eine höhere Aldosteron-Renin-Ratio haben als Patienten mit bilateraler Nebennierenhyperplasie, zeigte sich bei beiden Subtypen eine signifikante Erhöhung kardiovaskulärer Ereignisse (54).

#### 4.1.5.2. Renale Komorbiditäten

In einer Publikation von Ribstein et al. aus dem Jahre 2005 nahmen bei 25 Patienten mit histologisch gesichertem Nebennierenadenom als Ursache eines primären Hyperaldosteronismus sechs Monate nach Adrenalektomie die glomeruläre Filtrationsrate sowie der effektive renale Plasmafluss ab, während sich diese in einer Vergleichsgruppe mit ebenfalls 25 essentiellen Hypertonikern nach Hypertonusbehandlung nicht veränderten: Die glomeruläre Filtrationsrate nahm um  $15 \pm 3 \text{ ml/min/1,73m}^2$  ab, der effektive renale Plasmafluss um  $54 \pm 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (70). Zudem war der Hyperaldosteronismus assoziiert mit tubulären Funktionsstörungen, die beurteilt wurden durch die Ausscheidung von Beta-2-Mikroglobulin im Urin: Diese verbesserte sich nach sechs Monaten nach Adrenalektomie. Diese Veränderungen können nicht allein durch die Reduktion des Blutdrucks erklärt werden (70).

Die Arbeit von Sechi et al. aus dem Jahre 2006 untersuchte unter Anderem 50 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus. Es zeigte sich, dass Patienten mit höheren Aldosteronspiegeln im Durchschnitt eine signifikant höhere glomeruläre Filtrationsrate ( $113 \pm 35 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) und Albuminausscheidung im Urin (23 mg/d) haben als Patienten mit niedrigeren Aldosteronspiegeln (die glomeruläre Filtrationsrate betrug hier  $95 \pm 27 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , die Albuminausscheidung im Urin 15mg/d) (84).

Auch eine weitere Arbeit belegt eine signifikant erhöhte Albuminausscheidung im 24-Stunden-Urin bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (74).

Bei den Registerpatienten trat die Niereninsuffizienz mit einer Prävalenz von 12,1% auf. Einschränkend muss festgehalten werden, dass diese jedoch nur durch aus Arztbriefen entnommenen Diagnosen und pathologisch erhöhten Kreatininwerten festgestellt wurde.

#### 4.1.5.3. Zerebrovaskuläre Komorbiditäten

Bei einer japanischen Studie aus dem Jahre 1995 wurden 224 Patienten mit Aldosteronproduzierendem Adenom 224 Patienten mit essentieller Hypertonie gegenübergestellt und die Inzidenzen zerebrovaskulärer Ereignisse in beiden Gruppen miteinander verglichen (95). Beide Gruppen waren bezüglich Alter und Geschlechtsverteilung vergleichbar (95). Es zeigte sich eine signifikant höhere Inzidenz ( $p < 0,05$ ) zerebrovaskulärer Ereignisse in der Gruppe der Patienten mit Aldosteron produzierendem Adenom (95).

Wie unter 3.6.2. erwähnt, traten bei den 555 Patienten des Registers 68 Fälle zerebrovaskulärer Ereignisse auf. Dies entspricht einer Prävalenz von 12,3%. Bei der F3–

Studie der Kora-Plattform (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg), die sich zum Vergleich mit den Patienten des Registers gut eignet, lag die Inzidenz für zerebrovaskuläre Ereignisse bei essentiellen Hypertonikern bei 6,2%. Dies scheint den Trend der erwähnten japanischen Studie von 1995 zu bestätigen (95).

#### 4.1.6. Bildgebungen

Wie unter 3.7.1.1. gesehen, wurden vor allem die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie zur bildgebenden Diagnostik eingesetzt. Die Szintigraphie hingegen wurden mit minimal 3% in Freiburg bis maximal 28% in Würzburg nur sehr selten verwendet. Dies entspricht den diagnostischen Vorgehensweisen zahlreicher anderer Studien, in welchen zur bildgebenden Diagnostik nur die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie zum Einsatz kamen bzw. empfohlen werden (19, 65, 80, 82), da die Sensitivität der Szintigraphie als fragwürdig anzusehen ist (108).

Die Sensitivität der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie zur Detektion von Aldosteron produzierenden Adenomen wird mit 50 – 90% (19, 65, 109) angegeben. Der Grund für die zum Teil relativ niedrig angegebene Sensitivität ist in der häufig geringen Größe der Adenome zu sehen (19). Daher sind die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie zur Adenomdiagnostik nur dann sinnvoll einzusetzen, wenn eine typische unilaterale hypodense Raumforderung größer als 1 cm im Sinne eines Makroadenoms gefunden wird (31).

#### 4.1.7. Tests

Die Darstellungen aus 3.7.3. zeigen, welche Vielzahl von verschiedenen Tests zum Screening bei Verdacht auf Conn-Syndrom oder zum Bestätigen desselben zum Einsatz kamen. Diese Uneinheitlichkeit zeigt einerseits die geänderten Vorgehensweisen zur Diagnostizierung des primären Hyperaldosteronismus in den letzten 16 Jahren, andererseits wird das noch immer zu wenig standardisierte und wünschenswerte Vorgehen (vgl. 1.8.) belegt.

#### 4.1.8. Medikation

Anzahl und Einsatz der verschiedenen Antihypertensiva bei den Patienten des Registers wurden unter 3.8. dargestellt.

In verschiedenen Studien, die die Medikation bei essentiellen Hypertonikern mit den Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus vergleichen, zeigt sich eine numerisch größere antihypertensive Behandlung bei den Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus:

Tabelle 4.3: Antihypertensive Behandlung bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (PHA) und essentiellen Hypertonikern (EH)

	Pat mit PHA	Pat mit EH	Pat mit PHA	Pat mit EH	Pat mit PHA	Pat mit EH	Pat des Registers
n Pat	49	260	37	572	25	29	555
n Anti-hypertensiva ± SD	1,9 ± 1,5	1,5 ± 1,4	1,6 ± 0,8	1,2 ± 0,9	2,6 ± 1,3	2,1 ± 1,5	2,8 ± 1,9
Literaturangabe	87		57		82		----

Verglichen mit der Medikamentenanzahl der essentiellen Hypertoniker aus der obigen Tabelle (1,5 sowie 1,2 und 2,1 Medikamente pro Patient) ist auch die Anzahl der Medikamente bei den Patienten des Registers mit 2,8 deutlich höher. Dies belegt die Notwendigkeit, bei therapierefraktärer Hypertonie ein Screening nach Conn-Syndrom durchzuführen (19).

##### 4.1.8.1. Die Anwendung verschiedener Antihypertensiva

Unter 3.8.2. wurde die dokumentierte Verabreichung der verschiedenen Antihypertensivaklassen für die Registerpopulation prozentual dargestellt. Im Folgenden soll diese verglichen werden mit der Studie von Schirpenbach et al. aus dem Jahre 2006 (82).

Tabelle 4.4: Vergleich der antihypertensiven Medikation bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus

Medikamentenklasse	Schirpenbach et al. (82)	Conn-Register
<b>Betablocker</b>	52	47
<b>ACE-Hemmer</b>	40	42
<b>AT2-Blocker</b>	28	19
<b>Diuretika</b>	40	38
<b>Ca-Antagonisten</b>	68	60
<b>Alpha 2 Agonisten / Alphaantagonisten</b>	36	43

Der ungewöhnlich hohe Einsatz der Kalzium-Antagonisten könnte damit erklärt werden, dass ein großer Teil der Patienten in endokrinologische Spezialzentren überwiesen wurde und hierzu frühzeitig Medikamente, die laborchemische Tests beeinflussen können, abgesetzt wurden.

#### 4.1.9. Labor

Die Vielzahl der verwendeten Assays für die Bestimmung von Aldosteron und Renin mit jeweils differierenden Normwerten macht eine einheitliche Betrachtung der gemessenen Werte äußerst schwierig. Es ist daher ratsam, aus den unter 3.9. dargestellten Mittelwerten bei normo- und hypokaliämischen Registerpatienten nur die Tendenz zwischen diesen zu betrachten: Mit 334 pg/ml liegt der Aldosteronwert bei den hypokaliämischen Patienten deutlich höher als bei den normokaliämischen, wo der Wert 216 pg/ml betrug.

Trotz der aus den genannten Gründen kritisch anzusehenden Mittelwerte lohnt sich ein Vergleich mit den Messwerten anderer Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sowie essentieller Hypertoniker.

Tabelle 4.5: Vergleich der Aldosteronwerte bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (PHA) und essentiellen Hypertonikern (EH)

	Pat mit PHA	Pat mit EH	Pat mit PHA	Pat mit EH	Pat des Registers
n Pat	124	465	64	426	555
Aldosteronwert in pg/ml	374 ± 174	116 ± 60	317 ± 36	148 ± 5	277 ± 198
Literaturan- gabe	74		54		----

Wegen der zuvor erwähnten Vielzahl der verwendeten Assays soll keine Aussage bezüglich der Signifikanz der Laborwerte erfolgen; jedoch zeigt die Tendenz wie zu erwarten deutlich höhere Aldosteronwerte bei Patienten mit Conn-Syndrom als bei essentiellen Hypertonikern.

#### 4.1.10. Operationen

Die einseitige laparoskopische Adrenalektomie ist das Behandlungsverfahren der Wahl bei Patienten mit Aldosteron-produzierendem Adenom oder unilateraler Nebennierenhyperplasie (80, 107): Eine Blutdruckverbesserung oder eine Normalisierung des Kaliumspiegels bei zuvor vorhandener Hypokaliämie wird bei fast allen Patienten beobachtet (55, 78). Dennoch bleibt bei 40 – 65% dieser Patienten eine – wenn auch mildere – Hypertonie bestehen (12, 55, 78).

Von den 555 Patienten des Registers wurden insgesamt 142 operiert. Dies entspricht einem Prozentsatz von 25,6. Jedoch sind diese unter 3.10. dargestellten Operationszahlen und die dazugehörigen Prozentsätze kritisch zu betrachten, da viele Patienten nur kurz beobachtet wurden und entsprechende Follow-ups fehlen. Der Prozentsatz operierter Patienten könnte also weitaus höher liegen.

## 4.2. Kritische Anmerkungen zur Datenerfassung

### 4.2.1. Das Fehlen festgesetzter Einschlusskriterien

Wie für die Struktur eines retrospektiven Registers üblich, wurden für das Conn-Register keine strikt festgesetzten Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt: Einerseits hat sich, wie erwähnt, das diagnostische Procedere bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus in den letzten Jahren deutlich verändert, andererseits hat das Krankheitsbild des primärem Hyperaldosteronismus durch die dank veränderter Screeningverfahren zunehmend diagnostizierten normokaliämischen Fälle (69) eine gewandelte Bedeutung erfahren.

Bei der ersten, vor der Eingabe in das Register durchgeführten groben Durchsicht der Patientenakten aus verschiedenen Zeiträumen der Diagnosestellung zeigte sich frühzeitig der stattgefundenen Wandel bei Diagnose und Definition des Conn-Syndroms, sodass als Aufnahmekriterium in das Register lediglich ein zu den verschiedenen Zeitpunkten gesichertes oder höchst wahrscheinliches Conn-Syndrom galt.

Dennoch hat gerade dieses Vorgehen dazu beigetragen, ein weitaus größeres Patientenkollektiv zu schaffen und somit vor allem bei den Komorbiditäten und Bildgebungen umfassendere Ergebnisse zu präsentieren.

Des Weiteren können auf diese Weise die Entwicklung und die gewandelten diagnostischen und therapeutischen Vorgehensweisen bei primärem Hyperaldosteronismus in den letzten 16 Jahren dargestellt werden.

Da es sich bei der aufgebauten Datei um ein Register handelt und nicht um eine klinische Studie, sollten daher trotzdem die gewonnenen Daten mehr als Tendenzen denn als Ergebnisse im engsten Sinne gesehen werden.

### 4.2.2. Die Unvollständigkeit der Patientendaten

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei dem ersten großen Teil des Registers um eine retrospektive Datenerhebung handelt, konnten in vielen Fällen die eigentlich wünschenswerten vollständigen Angaben von Erstdiagnostik bis zur eventuellen Heilung nicht lückenlos dokumentiert werden. Gründe hierfür waren fehlende Arztbriefe, nicht komplett dokumentierte anamnestische Angaben, unvollständige Informationen über Medikation und fehlende Laborparameter.

So fehlte oftmals entweder die Angabe des aktuellen Gewichtes oder der Körpergröße, sodass nur bei 467 der 555 Patienten der initiale Body Mass Index errechnet werden konnte. Des Weiteren war es nicht möglich, bei jedem Patienten ein EKG zu dokumentieren bzw. auszuwerten (vgl. 3.7.2.). Ähnliches gilt für die Echokardiographie. Auch bei 19 Testdurchführungen waren die Angaben so unvollständig, dass nicht bestimmt werden konnte, um welche Testart es sich handelte.

Da Schwierigkeiten dieser Art abzusehen waren, wurden im Programm bei zahlreichen Auswahlfragen nicht nur „Ja“ / „Nein“, sondern auch „Unbekannt“ vorgegeben, sodass sichergestellt werden konnte, dass am Ende wirklich nur die Daten in das Register eingehen, die fraglos gesichert sind.

#### 4.2.3. Die Eingabe und das Computerprogramm

##### 4.2.3.1. Objektivität und Vollständigkeit

Aufgrund der Tatsache, dass nicht alle in einer Patientenakte dokumentierten Arztbesuche oder Ambulanzbesuche oder Krankenhausaufenthalte in das Register aufgenommen wurden, sondern nur die in Zusammenhang mit dem Krankheitsbild des primären Hyperaldosteronismus stehenden, entstand hier eine in gewissem Maße vom Eingaber abhängige, subjektive Erfassung der Untersuchungen.

Deshalb waren bei der Überprüfung der Eingabeobjektivität die häufigsten Differenzen in der unterschiedlichen Anzahl dokumentierter Untersuchungen zu finden: Das unter 3.11. aufgeführte Beispiel einer ausgefüllten Testschablone zur Objektivitätskontrolle belegt dies, da dort von sechs Eingabern zwei nur eine Untersuchung dokumentierten, wohingegen die übrigen vier zwei Untersuchungen notierten.

Es kann also davon ausgegangen werden, dass nicht alle relevanten Untersuchungen bei dem Patientenkollektiv notiert wurden. Da jedoch auch mit diesem Problem von Beginn an gerechnet werden konnte, wurden alle Tests, Bildgebungen, Komorbiditäten sowie Operationen unabhängig von einzelnen Untersuchungen erfasst, sodass der Datenverlust als minimal angesehen werden kann.

#### 4.2.3.2. Die Krankheitsbilder Diabetes, Depression und Angststörung

Innerhalb des Computerprogramms wurde das Krankheitsbild Diabetes nicht unter den Komorbiditäten, sondern bei den Untersuchungen dokumentiert. Wünschenswert wäre eine Erfassung des Krankheitsbildes Diabetes unter den Komorbiditäten, und eine Erweiterung der Medikamentenangaben bei den jeweiligen Untersuchungen.

Bei einer Überarbeitung des Programms wäre es zudem sinnvoll, die Komorbiditäten um die Krankheitsbilder Depression und Angststörung zu erweitern, denn diese Erkrankungen sind bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus nur in sehr wenigen Studien untersucht worden (89), in denen sich allerdings ein deutlich höheres Auftreten dieser bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus zeigte (89). Daher werden im prospektiven Teil die Patienten auch bezüglich der beiden genannten Krankheitsbilder exploriert werden.

#### 4.2.3.3. Die Beurteilung der Tests

Wie unter 2.4.2.5. beschrieben, war es vorgesehen, dass die jeweils durchgeführten Tests von den Eingabern bezüglich ihrer korrekten Durchführung überprüft und bewertet würden. Allerdings zeigte sich bei den Eingaben, dass die Dokumentation der Tests zur Beurteilung dieser Fragestellung in den meisten Fällen nicht vollständig genug war.

Darüber hinaus waren bei den schon länger zurückliegenden Tests zum Zeitpunkt der Durchführung noch keine einheitlichen oder sogar andere Empfehlungen vorhanden. Eine Untersuchung auf korrekte Durchführung der Tests war daher nicht möglich.

Zudem sollte ursprünglich auch das korrekte Pausieren verschiedener Antihypertensiva vor den unterschiedlichen Tests ausgewertet werden. Auch hier zeigte sich eine zu lückenhafte Dokumentation, sodass eine Darstellung derselben wenig Aussagekraft gehabt hätte.

#### 4.2.4. Die Auswertung der Laborparameter

Da sich im Register diagnostizierte und behandelte Patienten aus einer Zeitspanne von 1990 – 2006 befinden, überrascht es nicht, dass in dieser Zeitspanne unterschiedliche Diagnostikschemas und verschiedene Therapievorgehensweisen zum Einsatz kamen. So wurden insbesondere die frühen Patienten nicht nach den inzwischen geltenden Richtlinien diagnostiziert. Statt Plasmaaldosteron- / Plasmareninkonzentration fand sich oftmals die Plasmaaldosteron- / Plasmareninaktivität; anstelle des gewünschten Kochsalzbelastungstest

trat insbesondere in München und in Berlin (vgl. 3.7.3.1.) der Lasix-Renin-Test, zuweilen fehlte ein Bestätigungstest auch ganz.

Des Weiteren wurde für die Aldosteronbestimmungen eine Vielzahl verschiedener Assays verwendet (vgl. auch 3.9. sowie 4.1.9.), so dass sich die Vergleichbarkeit der gemessenen Werte schwierig gestaltet. Auf die Unterschiedlichkeit und Assay-Abhängigkeit gemessener Aldosteronwerte weist die Studie von Schirpenbach et al. aus dem Jahre 2006 hin: Dort zeigten sich abhängig vom Assay Unterschiede in den gemessenen Aldosteronwerten von bis zu 200 - 300 % (81).

#### 4.2.5. Die Aussagekraft des EKGs zur Beurteilung der linksventrikulären Hypertrophie

Wie unter 2.4.2.4. erwähnt, wurden für die Beurteilung einer linksventrikulären Hypertrophie aus dem EKG innerhalb des Registers die gängigen Indizes nach Sokolow und Lewis verwendet. Viele Studien fanden neuerdings für diese Indizes eine niedrige Sensitivität und eine hohe Spezifität (64). Gemäß dieser Angaben ist die diagnostische Aussagekraft elektrokardiografischer Indizes bei linksventrikulärer Hypertrophie unbefriedigend (64).

Für den prospektiven Teil des Registers ist somit eine Echokardiographie-Untersuchung für jeden Patienten vorgesehen, wie sie jetzt bei 342 der 555 Patienten stattfand und in 171 Fällen eine linksventrikuläre Hypertrophie aufwies.

### 4.3. Ausblick auf die Zukunft der Datenbank

Mit dem retrospektiven Teil des Registers wurde ein großer Grundstock von Patientendaten mit primärem Hyperaldosteronismus geschaffen, der dank der Registerstruktur jederzeit um weitere Patientendaten angereichert werden kann. Zur Vereinfachung und zeitgerechten Eingabe wäre eine Einspeisung der neuen Patientendaten via Internet aus dem jeweiligen Zentrum wünschenswert. Geplant ist daher ein eigener und nur durch die beteiligten Zentren zu betretender Login-Bereich auf der Internetseite des Conn-Registers.

Bereits kurz nach der Auswertung des ersten Grundstocks mit den 555 Patienten zeigte sich auch an anderen, bisher noch nicht beteiligten Zentren in Deutschland Interesse, mit in das Register einzutreten. So stellt die Universität Mainz inzwischen ein weiteres Mitglied des Conn-Registers dar.

Möglich und wünschenswert wäre des Weiteren eine Erweiterung des Registers aus dem nationalen Rahmen in einen internationalen mit Beteiligung verschiedener Zentren in ganz Europa.

Über die unter 4.2. aufgeführten Problemstellungen wird der prospektive Teil des Registers erhoben sein. Gewisse Fragestellungen, die mit dem retrospektiven Teil nicht geklärt werden konnten, werden hier ihre Aufklärung finden.

## 5. Zusammenfassung

Das im Juli 2006 in München gegründete Conn-Register stellt eine Datenbank zu diagnostischen Verfahrensweisen, Therapie, Krankheitsverlauf, Mortalität und Prognose des primären Hyperaldosteronismus dar.

Es wurden Daten von 555 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus aus den fünf großen deutschen endokrinologischen Standorten München, Freiburg, Würzburg, Bochum und Berlin gesammelt.

Die Patientenpopulation bestand hierbei aus 41% Frauen und 59% Männern. Das Durchschnittsalter der 228 weiblichen Patientinnen betrug 53 Jahre, das der 327 männlichen Patienten 56,5 Jahre. Die durchschnittlichen bei Aufnahme gemessenen Blutdruckwerte lagen systolisch bei  $167 \pm 29$  mmHg und diastolisch bei  $98 \pm 18$  mmHg. Die Auswertung der Daten ergab insgesamt 353 hypokaliämische Patienten bei den 555 Registerpersonen, was einem Prozentsatz von 63,6 hypokaliämischen Patienten entspricht. Mit 382 durchgeführten Computertomographien bei 308 verschiedenen Patienten stellte diese Untersuchung das diagnostische bildgebende Verfahren der Wahl dar. Die durchschnittlich eingesetzte Anzahl der Antihypertensiva über den gesamten Beobachtungszeitraum des Registers betrug  $2,8 \pm 1,9$ . Bei insgesamt 142 Patienten des Registers wurde eine Operation als kurative Behandlung durchgeführt. Bei 56 dieser konnte das operativ gewonnene Material feingeweblich untersucht werden. Mit 62 verschiedenen Patienten erlitten 11% der Registerpopulation ein zerebrovaskuläres Ereignis. Das gehäufte Auftreten kardialer Ereignisse bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (54, 60) konnte auch bei den Patienten des Registers nachgewiesen werden.

Durch den auf diese Weise geschaffenen Datenstock wurde eine groß angelegte Basis für den Vergleich mit anderen Studien sowie für die anlaufende prospektive Phase des Conn-Registers geschaffen. Zudem stellt die Datensammlung auch für weitere endokrinologische Zentren in Deutschland eine Motivation zur Teilnahme am Register dar, wie durch die frühzeitige Teilnahme der Universität Mainz augenscheinlich wurde.

Nachdem nach wie vor keine einheitliche diagnostische Vorgehensweise bei primärem Hyperaldosteronismus festgelegt werden konnte, besteht die Aussicht, durch das Register die Durchsetzung eines standardisierten Verfahrens bei Verdacht auf Conn-Syndrom vereinfachen und auf diese Weise die Diagnostik beschleunigen und verbessern zu können.

## 6. Literaturverzeichnis

- (1) Abdo A, Bebb RA, Wilkins GE: Ventricular fibrillation: an extreme presentation of primary hyperaldosteronism  
Can J Cardiol 1999; 15: 347 – 8.
- (2) Allolio B, Fassnacht M, Arlt W: Maligne Tumoren der Nebennierenrinde  
Internist 2002; 43: 186 – 95.
- (3) Auer J., Berent R., Kirchgatterer A., Weber T, Mayr H., Maurer E., Eber B.:  
Klinik der instabilen Angina pectoris  
Journal für Kardiologie 1999; 6 (5), 246 – 250.
- (4) August JT, Nelson DH, Thorn GW: Response of normal subjects to large amounts of aldosterone  
J Clin Invest 1958; 37: 1549.
- (5) Bastl CP, Hayslett JP. The cellular action of aldosterone in target epithelia  
Kidney Int 1992; 42:250.
- (6) Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME: Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients  
Hypertension 1999; 33: 1111 – 1117.
- (7) Blumenfeld JD, Sealey JE, Schlüssel Y, Vaughan ED, Sos TA, Atlas SA et al.:  
Diagnosis and treatment of primary aldosteronism  
Ann Intern Med 1994; 121: 877 – 85.
- (8) Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Manelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skosgeid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2  
J Clin Endocrinol Metab 2001; 86 (12): 5658 – 71.

- (9) Brown JP, Josse RG and The Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada: 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada / Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis  
Geneva: WHO; 1998: 59.
- (10) Brown JP, Josse RG and The Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada: 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada / Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy  
CMAJ 2002; 167 (90100).
- (11) Campeau L: Grading of angina pectoris  
Circulation 1976; 54: 522 – 523.
- (12) Celen O, O'Brien MJ, Melby JC, Beazley RM: Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism  
Arch Surg 1996; 131: 646.
- (13) Chobanian AV, Bakris GI, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report  
JAMA 2003; 289 (19): 2560 – 72.
- (14) Clarke D, Wilkinson R, Johnston ID, Hacking PM, Haggith JW: Severe hypertension in primary aldosteronism and good response to surgery  
Lancet 1979; 1: 482 – 5.
- (15) Conn JW: Primary aldosteronism, a new clinical syndrome  
J Lab Clin Med 1955; 45: 6 – 17.
- (16) Conn JW, Cohen EL, Rovner DR: Suppression of plasma renin activity in primary aldosteronism  
J Am Med Assoc 1964; 190: 213 – 221.

- (17) Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB: Incidence of hypertension in the Framingham study  
Am J Public Health 1988; 78: 676 – 679.
- (18) De Vegt F, Dekker JM, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ: The 1997 American Diabetes Association Criteria Versus the 1985 World Health Organization Criteria for the Diagnosis of Abnormal Glucose Tolerance; Poor agreement in the Hoorn Study  
Diabetes Care 1998; 21 (10): 1686 – 90.
- (19) Diederich S, Bidlingmaier M, Quinkler M, Reincke M: diagnosis of primary aldosteronism  
Medizinische Klinik, Volume 102, Number 1 / 2007, 1615-6722 (Online).
- (20) Dormandy JA, Rutherford RB: Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. Transatlantic Inter-Society Consensus (TASC).  
J Vasc Surg 2000; 31: S1.
- (21) Duncan JL, Fuhrman GM, Bolton JS, et al.: Laparoscopic adrenalectomy is superior to an open approach to treat primary hyperaldosteronism  
Am Surg 2000; 66: 932.
- (22) Espiner EA, Ross DG, Yandle TG, Richards AM, Hunt PJ: Predicting surgically remedial primary aldosteronism: role of adrenal scanning, posture testing and adrenal vein sampling.  
J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3637 – 3644.
- (23) Fallo F, Barzon L, Biasi F, Altavilla G, Boscaro M, Sonino N: Zona fasciculata – like histotype and aldosterone response to upright posture are not related in aldosterone producing adenomas  
Exp Clin Endocrinol Diabetes 1998; 106: 74 – 8.

- (24) Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della Mea P, Ermani M, Rabbia F, Federspil G, Mulatero: Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism  
J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(2): 454 – 9.
- (25) Fardella C, Mosso L: Prevalence of primary aldosteronism in unselected hypertensive populations: screening and definitive diagnosis  
J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4003 – 4004.
- (26) Fontes RG, Kater CE, Biglieri EG, Irony I: Reassessment of the predictive value of the postural stimulation test in primary aldosteronism  
Am J Hypertens 1991; 4: 786 – 91.
- (27) Galvani M, Panteghini M, Ottani F, Cappelletti P, Chiarella F, Chiariello M, Crea F, Dolci A, Golino P, Greco C, Nicolosi GL, Plebani M, Tubaro M, Zaninotto M: The new definition of myocardial infarction: analysis of the ESC / ACC Consensus document and reflections on its applicability to the Italian Health System  
Ital Heart J 2002; 3 (9): 543 – 57.
- (28) Ganguly A: Primary aldosteronism  
N Engl J Med 1998; 25: 1828 – 34.
- (29) Ganguly A, Weinberger MH: Triamterene-thiazide combination: Alternative therapy for primary aldosteronism  
Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 246.
- (30) Gill IS: The case for laparoscopic adrenalectomy  
J Urol 2001; 166: 429.
- (31) Gleason PE, Weinberger MH, Pratt JH, et al.: Evaluation of diagnostic tests in the differential diagnosis of primary aldosteronism: Unilateral adenoma versus bilateral micronodular hyperplasia.  
J Urol 1993; 150: 1365.

- (32) Gonzalez-Campoy JM, Romero JC, Knox FG: Escape from the sodium-retaining effects of mineralocorticoids: Role of ANF and intrarenal hormone systems  
Kidney Int 1989; 35: 767.
- (33) Gordon RD, Stowasser M, Klemm SA, Tunny TJ: Primary aldosteronism – some genetic, morphological, and biochemical aspects of subtypes  
Steroids 1995; 60: 35 – 41.
- (34) Griffing GT, Cole AG, Aurecchia SA, et al.: Amiloride in primary aldosteronism  
Clin Pharmacol Ther 1982; 31: 56.
- (35) Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE: Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty  
N Engl Med 1979; 301 (2): 61 – 8.
- (36) Hall, JE, Granger, JP, Smith, MJ Jr, Premen, AJ: Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone escape  
Hypertension 1983; 6(2 Pt 2):I-183.
- (37) Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, Nagata H, Izumiya T: A screening test to identify aldosterone producing adenoma by measuring plasma rennin activity. Results in hypertensive patients  
Arch Intern Med 1981; 141(12): 1589 – 93.
- (38) Horisberger JD; Rossier BC: Aldosterone regulation of gene transcription leading to control of ion transport  
Hypertension 1992; 19(3): 221-7.
- (39) Ibarra-Rubio ME, Pedraz-Chaverri J: The current concept of the renin angiotensin system  
Rev Invest Clin 1993; 45 (2): 165 – 77.

- (40) Irony I, Kater CE, Biglieri EG, Shackleton CHL: Correctable subsets of primary aldosteronism  
Am J Hypertens 1990; 3: 576 – 82.
  
- (41) Jackson RV, Lafferty A, Torpy DJ, Stratakis C: New genetic insights in familial hyperaldosteronism  
Ann NY Acad Sci 2002; 970: 77 – 88.
  
- (42) Joint National Committee: The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure  
Arch Intern Med 1997; 157: 2413 – 2446.
  
- (43) Kaplan NM: Management of hypertensive emergencies  
Lancet 1994; 344: 1335.
  
- (44) Keh-Chuan Loh, Evelyn S Koay, Min-Cheh Khaw, Shanta C, E and W F Young: Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore  
J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(8): 2854 – 2859.
  
- (45) Kokotailo Rae A, Hill Michael D: Coding of Stroke and Stroke Risk Factors Using International Classification of Diseases, Revisions 9 and 10  
Stroke 2005; 36: 1776.
  
- (46) Kuczmarski RJ, Flegal KM: Criteria for definition of overweight in transition: background and recommendations for the United States  
American Journal of Clinical Nutrition 2000; 72 (5): 1074 – 1081.
  
- (47) Lafferty AR, Torpy DJ, Stowasser M, et al.: A novel genetic locus for low renin hypertension: familial hyperaldosteronism type II maps to chromosome 7 (7p22)  
J Med Genet 2000; 37: 831.
  
- (48) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie: Diagnostik und Therapie der Bein- und Beckenvenenthrombose und Lungenembolie  
AWMF-Leitlinien-Register Nr. 065/002.

- (49) Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S, Lalouel JM: A chimaeric 11-beta-hydroxylase / aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension  
Nature 1992; 355: 262 – 5.
- (50) Lim PO, W F Young, MacDonald TM: A review of the medical treatment of primary aldosteronism  
J Hypertens 2001; 19: 353 – 61.
- (51) Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhaume B, Bertagna X et al.: Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy  
N Engl J Med 1990; 322: 1195 – 201.
- (52) Mc Mahon G, Dluhy R: Glucocorticoid-remediable aldosteronism  
Cardiol Rev 2004; 12: 44.
- (53) Meschia JF, MD, Kissela BM, MD, Brott TG, MD, Brown RD, Jr, MD, Worrall BB, MD, MSc, Beck J, PhD, Skarp AN, BS: The Siblings With Ischemic Stroke Study (SWISS): A Progress Report  
Clin Med Res 2006; 4 (1): 12 – 21.
- (54) Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ: Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism  
JACC 2005 Apr 19; 1243 – 8.
- (55) Milsom SR, Espiner EA, Nicholls MG, et al.: the blood pressure response to unilateral adrenalectomy in primary aldosteronism  
Q J Med 1986; 61: 1141.
- (56) Miro O, Pastor P, Pedrol E, Mallofre C, Grau JM, Cardellach F: Cerebral vascular complications in Conn`s disease: report of two cases  
Neurologia 1995; 10: 209 – 11.

- (57) Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, Barraza A, Avila F, Montero J, Huete A, Gederlini A, Fardella C: Primary aldosteronism and hypertensive disease  
*Hypertension* 2003; 42: 161.
- (58) Mulatero P, Dluhy RG, Giacchetti G, Boscaro M, Vegilo F, Stewart PM: Diagnosis of primary aldosteronism: from screening to subtype differentiation  
*Trends in Endocrinology and Metabolism* 2005; 16: 114 – 119.
- (59) Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF: Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in five centres from five continents  
*J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(3): 1045 – 50.
- (60) Nishimura M, Uzu T, Fujii T, et al.: Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism  
*Am J Kidney Dis* 1999; 33: 261 – 6.
- (61) Nossen JM, Vierzigmann T, Lang E: Calcified plaques of extracranial carotid arteries and left ventricular geometry as predictors of coronary artery disease  
*Med Klin (Munich)* 2003; 98 (2): 72 – 8.
- (62) Omura M, Nishikawa T: Screening tests and diagnostic examinations of hypertensives for primary hyperaldosteronism  
*Rinsho Byori* 2006; 54 (11): 1157 – 63.
- (63) Peters H., Neumayer H.-H., Gaedeke J.: A Challenge in the general practitioners work – Antihypertensive treatment and early nephroprotection  
*Notfall & Hausarztmedizin* 2006; 32: 138-142
- (64) Pewsner D, Juni P, Egger M, Battaglia M, Sundström J, Bachmann LM: Aussagekraft der Elektrokardiografie zum Ausschluss der linksventrikulären Hypertrophie bei Hypertonikern  
*Deutsch Ärztebl* 2007; 104(40): A 2732–7.

- (65) Philipps JL, Walther MM, Pezzulo JC, Rayford W, Choyke PL, Berman AA, Linehan WM, Doppman J, Gill JR: Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from aldosterone producing adrenal adenoma  
J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4526 – 4533.
- (66) Porodko M, Auer J, Eber B: Conn `s syndrome and atrial fibrillation  
Lancet 2001; 357: 1293 – 4.
- (67) Quinkler M, Lepenies J, Diederich S: Primary aldosteronism  
Exp Clin Endocrinol Diabetes 2002; 110: 263 – 71.
- (68) Quinkler M, Reincke M: Modern pharmacological aspects of hyperaldosteronism therapy  
Internist (Berl) 2006; 47 (9): 953 – 9.
- (69) Reincke M, Seiler L, Rump LC: Normokaliämischer primärer Hyperaldosteronismus  
Dtsch Arztebl 2003; 100: A 184 – 190.
- (70) Ribstein J, Du Cailar G, Fesler P, Mimran A: Relative glomerular hyperfiltration in primary aldosteronism  
J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1320.
- (71) Rich GM, Ulick S, Cook S et al.: Glucocorticoid-remediable aldosteronism in a large kindred: Clinical spectrum and diagnosis using a characteristic biochemical phenotype  
Ann Intern Med 1992; 116: 813.
- (72) Rocha R, Funder JW. The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular system  
Ann NY Acad Sci 2002; 970: 89 – 100.
- (73) Rocha R, Stier CT: Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissues  
Trends Endocrinol Metab 2001; 12: 308 – 14.

- (74) Rossi GP, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Manelli M, Metterello MJ, Montemurro D, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Pessina AC, Mantero F: Renale Damage in primary aldosteronism. Results of the PAPY study  
Hypertension 2006; 48: 232 – 238.
- (75) Rossi GA, Rossi ZL, Calabro A, Crepaldi G, Pessina AC: Prevalence of extracranial carotid artery lesions at duplex in primary aldosteronism  
Am J Hypertens 1993; 6: 8 – 14.
- (76) Rossi GP, Sachetto A, Visentin P et al.: Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism  
Hypertension 1996; 27: 1039.
- (77) Sander D, Conrad B: Die transitorisch ischämische Attacke – ein medizinischer Notfall.  
Deutsch Ärztebl 2006; 103 (30): A–2041 / B–1754 / C–1698.
- (78) Sawka SM, Young WF JR, Thompson GB, et al.: primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery  
Ann Intern Med 2001; 135: 258.
- (79) Schirpenbach C, Reincke M: Screening for primary aldosteronism  
Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2006; 20 (3): 369 – 84.
- (80) Schirpenbach C, Seiler L, Beuschlein F, Reincke M: Primary aldosteronism: Diagnosis and differential diagnosis  
J Lab Med 2004; 28 (2): 135 – 143.
- (81) Schirpenbach C, Seiler L, Maser–Gluth C, Beuschlein F, Reincke M, Bidlingmaier M: Automated chemiluminescence-immunoassay for aldosterone during dynamic testing: comparison to radioimmunoassays with and without extraction steps.  
Clin Chem 2006; 52(9): 1749 – 55.

- (82) Schirpenbach C, Seiler L, Maser-Gluth C, Rüdiger F, Nickel C, Beuschlein F, Reincke M: Confirmatory testing in normokalemic primary aldosteronism: the value of the saline infusion test and urinary aldosterone metabolites  
Eur J Endocrinol 2006; 154: 865 – 873.
- (83) Schröder C and O`Hara R: Depression and Obstructive Sleep Apnea (OSA)  
Ann Gen Psychiatry 2005; 4: 13.
- (84) Sechi LA, Novello M, Lapenna R et al: Long term renal outcomes in patients with primary aldosteronism  
J Am Med Assoc 2006; 295: 2638.
- (85) Seifarth C, Trenkel S, Schobel H, Hahn EG, Hensen J: Influence of antihypertensive medication on aldosterone and renin concentration in the differential diagnosis of essential hypertension and primary aldosteronism  
Clin Endocrinol 2002; 57: 457 – 65.
- (86) Seiler L, Reincke M: The aldosterone to renin ratio in secondary hypertension  
Herz. 2003; 28 (8): 686 – 91.
- (87) Seiler L, Rump LC, Schulte-Mönting, Slawik M, Borm K, Pavenstädt H, Beuschlein F, Reincke M: Diagnosis of primary aldosteronism: value of different screening parameters and influence of antihypertensive medication  
Eur J Endocrinol 2004; 150: 329 – 337.
- (88) Shigematsu Y, Hamada M, Okayama H et al.: Left ventricular hypertrophy precedes other target-organ damage in primary aldosteronism  
Hypertension 1997; 29: 723.
- (89) Sonino N, Fallo F, Fava GA: Psychological aspects of primary aldosteronism  
Psychother Psychosom 2006; 75 (5): 327 – 30.

- (90) Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III [No authors listed.]  
Stroke 1990; 21: 637 – 76.
- (91) Steward PM: Dexamethasone-suppressible hypertension  
Lancet 2000; 356: 697 – 9.
- (92) Stowasser M, Gordon RD: Familial hypertension  
J Steroid Biochem Mol Biol 2001; 78: 215 – 29.
- (93) Stowasser M, Gordon RD: Primary aldosteronism: Learning from the study of familial varieties  
J Hypertension 2000; 18: 1165.
- (94) Suzuki T, Abe H, Nagata S, et al.: Left ventricular structural characteristics in unilateral renovascular hypertension and primary aldosteronism  
Am J Cardiol 1988; 62: 1224 – 7.
- (95) Takeda R, Matsubara T, Miyamori I, Hatakeyama H, Morise T: Vascular complications in patients with aldosterone producing adenomas in Japan: comparative study with essential hypertension  
J Endocrinol Invest 1995; 18: 370 – 3.
- (96) Thibonnier M, Sassano P, Dufloux MA, Plouin PF, Corvol P, Ménard J: Un nouveau test diagnostique de l'hyperaldostéronisme primaire tumoral  
Ann Med Interne 1983; 134: 188 – 94.
- (97) Torpy DJ, Gordon RD, Lin JP et al.: Familial hyperaldosteronism type II: Description of a large kindred and exclusion of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene  
J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3214.
- (98) Van Dithhuijsen CI, van de Weijer R, Haak HR: Adrenocortical carcinoma  
Neth J Med 2007; 65 (2): 55 – 60.

- (99) Vangtyghem MC, Ronci N, Provost F, Ghulam A, Lefebvre J, Jeunemaitre X, Tabarin A: Aldosterone-producing adenoma without hypertension: a report of two cases  
Eur J Endocrinol 1999; 141: 279 – 85.
- (100) Vallotton MB: Primary aldosteronism. Part I Diagnosis of primary hyperaldosteronism  
Clin Endocrinol 1996(45): 47 – 52.
- (101) Williams JS, Williams GH. 50th anniversary of aldosterone  
J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2364 – 72.
- (102) World Health Organisation (2001): The GOLD global strategy for the management and prevention of COPD  
Pneumologie 2004; 58: 65-68.
- (103) Yokota N, Bruneau BG, Kuroski de Bold MI, de Bold AJ: Atrial natriuretic factor contributes to mineralocorticoid escape phenomenon. Evidence for a guanylate cyclase-mediated pathway  
Clin Invest 1994; 94: 1938.
- (104) Yoshihara F, Nishikimi T, Yoshitomi Y et al.: Left ventricular structural and functional characteristics in patients with renovascular hypertension, primary aldosteronism and essential hypertension  
Am J Hypertens 1996; 9: 523.
- (105) Young DB: Quantitative analysis of aldosterone's role in potassium regulation  
Am J Physiol 1988; 255: F811.
- (106) Young WF: Laparoscopic adrenalectomy  
Curr Opin Endocrinol Diabetes 1999; 6: 199.
- (107) Young WF: Minireview: primary aldosteronism – changing concepts in diagnosis and treatment  
Endocrinology Vol 144, No 6: 2208 – 2213.

- (108) Young WF: Primary aldosteronism. Management issues  
Ann NY Acad Sci 2002; 970: 61 – 76.
- (109) Young WF, Stanson AW, Thompson GB et al.: Role for adrenal venous sampling in  
primary aldosteronism  
Surgery 2004; 136: 1227.

## 7. D a n k s a g u n g

Die vorliegende Arbeit wurde in den Jahren von 2006 bis 2008 an der endokrinologischen Abteilung der Medizinischen Klinik der Ludwig Maximilians Universität München, Klinikum Innenstadt angefertigt.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. M. Reincke für die Aufnahme in den Arbeitskreis des Conn-Registers, für die Stellung des Dissertationsthemas und die Anregung zu wissenschaftlichem Arbeiten sowie für die vorzügliche Betreuung der Arbeitsgruppe und besonders von uns Doktoranden. Sein freundlicher Umgang hat zusammen mit seiner großen Fachkompetenz ein sehr angenehmes Arbeitsklima geschaffen.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Dr. C. Schirpenbach bedanken, die diese Arbeit in vorbildlicher Weise betreut hat. Ihre große Geduld und Hilfsbereitschaft bei der Planung und Begleitung der Arbeit waren für das Gelingen von entscheidender Bedeutung.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Dr. S. Endres, der mit seiner gewissenhaften Datenauswertung und statistischen Analyse wesentlichen Anteil an der Verarbeitung der Daten dieser Arbeit trägt.

Ferner möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. F. Beuschlein sowie Herrn Dr. M. Bidlingmaier für ihre Anregungen, ihre Unterstützung und das kontinuierliche Begleiten der Arbeitsgruppe bedanken.

Mein Dank gilt auch meinen beiden Mitdoktorandinnen an der LMU München und den Doktorandinnen und Doktoranden an den anderen Zentren des Registers sowie allen weiteren Mitgliedern des Arbeitskreises des Conn-Registers. Sie alle haben zu der Sammlung und Verwertung der Daten entscheidend beigetragen.

## 8. Lebenslauf

02. August 1982: Geburt in Starnberg als zweites Kind meiner Eltern:  
Dr. Dieter Segmiller, Arzt  
Gabriele Segmiller, geb. Riegsinger, Lehrerin
- 1989 – 1993: Besuch der Grundschule Bernried
- 1993 – 2002: Besuch des neusprachlichen Gymnasiums Tutzing
- Mai / Juni 2002: Ablegen des Abiturs
- Juni 2002 – April 2003: Zivildienst in der kardiologischen Rehabilitationsklinik  
Höhenried
- April 2003: Aufnahme des Medizinstudiums an der LMU München
- Februar / März 2005: Ablegen des Physikums
- April 2005 – April 2009: Absolvierung des klinischen Abschnitts des  
Medizinstudiums an der LMU München
- 21., 22., 23.04.2009: Schriftlicher Teil des zweiten Abschnitts der Ärztlichen  
Prüfung
- 28., 29.04.2009: Mündlicher Teil des zweiten Abschnitts der Ärztlichen  
Prüfung