

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV,
Klinik der Universität München**

Vorstand: Professor Dr. Martin Reincke

„HyperPaPHA“ –

**Koinzidenz von HyperParathyreoidismus und Primärem
HyperAldosteronismus im Deutschen Conn-Register**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Margareta Bekeran

aus Starnberg

im Jahr 2022

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Reincke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Alexander Bartelt

Prof. Dr. Jutta Engel

**Mitbetreuung durch die
promov. Mitarbeiterin: Dr. Evelyn Asbach**

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen

Prüfung: 30.06.2022

Meinem Großvater, Dr. med. Felix Prosinger, gewidmet.

Abkürzungsverzeichnis

Abb. = Abbildung

ACE = engl. Angiotensin Converting Enzyme

ACTH = Adrenokortikotropes Hormon

ADX = Adrenalektomie

AKS = akutes Koronarsyndrom

AP = Angina Pectoris

APA = Aldosteron produzierendes Adenom

ARQ = Aldosteron-Renin-Quotient

AT = Angiotensin

(B)IAH = (bilaterale) idiopathische adrenale Hyperplasie

Ca = Kalzium

CT = Computertomographie

EH = essentielle Hypertonie = primäre Hypertonie

K = Kalium

KHK = koronare Herzkrankheit

Krea = Kreatinin

KVE = kardiovaskuläre Erkrankung bzw. kardiovaskuläres Ereignis

LVH = linksventrikuläre Hypertrophie

LVM = linksventrikuläre Masse

m/w = männlich/ weiblich

MEN = multiple endokrinologische Neoplasien

MK = Mitralklappe

MR = Mineralokortikoidrezeptor

n = Anzahl

Na = Natrium

NNVK = Nebennierenvenenkatheter

NSHPT = neonataler schwerer primärer Hyperparathyreoidismus

PHA = Primärer Hyperaldosteronismus

Ph bzw. Po₄ = Phosphat

pHPT = primärer Hyperparathyreoidismus

PRA = Plasma-Renin-Aktivität

proBNP = Vorläuferpeptid des B-natriuretischen Peptids = engl. Brain natriuretic peptide

(i)PTH = (intaktes) PTH = (intaktes) Parathormon

PTH-rP = engl. parathyroid hormone-related peptide

PTX = Parathyreoidektomie

RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

RR = Blutdruck, gemessen nach Riva-Rocci

RR_{dia} = diastolischer Blutdruck, RR_{sys} = systolischer Blutdruck

sHPT = sekundärer Hyperparathyreoidismus

Tab. = Tabelle

TIA = transitorisch ischämische Attacke

TK = Trikuspidalklappe

vs = versus

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	I
1. Einführung	1
1.1. Primärer Hyperaldosteronismus	1
1.1.1. Epidemiologie des primären Hyperaldosteronismus	1
1.1.2. Unterformen des primären Hyperaldosteronismus	1
1.1.3. Pathophysiologie des primären Hyperaldosteronismus	2
1.1.4. Symptome des primären Hyperaldosteronismus	3
1.1.5. Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus	3
1.1.6. Komplikationen des primären Hyperaldosteronismus	6
1.1.7. Therapie des primären Hyperaldosteronismus	7
1.2. Hyperparathyreoidismus	9
1.2.1. Epidemiologie und Unterformen des Hyperparathyreoidismus	9
1.2.2. Physiologie des Kalziumhaushaltes und des Vitamin D-Stoffwechsels	10
1.2.3. Primärer Hyperparathyreoidismus	14
1.2.4. Symptome des Hyperparathyreoidismus	14
1.2.5. Diagnostik des Hyperparathyreoidismus	15
1.2.6. Therapie des Hyperparathyreoidismus	15
1.2.7. Hyperparathyreoidismus, Vitamin D und Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen	16
1.3. Zusammenhang zwischen Hyperaldosteronismus und Hyperparathyreoidismus	17
1.3.1. Primärer Hyperparathyreoidismus bei primärem Hyperaldosteronismus	17

1.3.2. Sekundärer Hyperparathyreoidismus bei primärem Hyperaldosteronismus	18
1.3.3. Aldosteronsekretion bei primärem Hyperparathyreoidismus	21
1.3.4. Bidirektionale Interaktion zwischen Aldosteron und PTH mit gesteigertem kardiovaskulärem Risiko	24
2. Zielsetzung der Arbeit	25
3. Patienten, Methoden und Definitionen	26
3.1. Studienpopulation	26
3.1.1. Deutsches Conn-Register	26
3.1.2. Diagnosekriterien des Conn-Syndroms	28
3.2. Methoden zum Prüfen des Zusammenhangs zwischen primärem Hyperaldosteronismus und Hyperparathyreoidismus	29
3.2.1. Prävalenz des Hyperparathyreoidismus nach dem Conn-Register	29
3.2.2. Messungen bei prospektiven Patienten	29
3.3. Diagnostische Kriterien des primären und sekundären Hyperparathyreoidismus	29
3.4. Definition von kardiovaskulären Ereignissen	29
3.5. Analytische Methoden	30
3.6. Statistik und Ethik	30
4. Ergebnisse	31
4.1. Allgemeines	31
4.2. Prävalenz des primären Hyperparathyreoidismus im Deutschen Conn-Register	31
4.3. Prävalenz des Hyperparathyreoidismus bei neu diagnostizierten PHA-Patienten	36
4.3.1. Basischarakteristika prospektiver PHA-Patienten	36
4.3.2. Vergleich prospektiver PHA-Patienten mit normalem iPTH mit prospektiven PHA-Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus	

bei Diagnosestellung des PHA	38
4.4. Auswirkungen der Therapie des primären Hyperaldosteronismus	40
4.4.1. Auswirkungen der Adrenalektomie bei Patienten mit aldosteronproduzierendem Adenom	40
4.4.2. Auswirkungen einer MR-Blockade bei Patienten mit idiopathischer adrenaler Hyperplasie	43
5. Diskussion	44
6. Ausblick	50
7. Diskussion möglicher Störfaktoren	51
8. Zusammenfassung	52
9. Anhang	54
10. Literaturverzeichnis	57
11. Danksagung	70
12. Eidesstattliche Versicherung	71

Primärer Hyperaldosteronismus und das Auftreten von Hyperparathyreoidismus im Deutschen Conn-Register

1. Einführung

1.1. Primärer Hyperaldosteronismus

1.1.1. Epidemiologie des primären Hyperaldosteronismus

Der primäre Hyperaldosteronismus (PHA), nach dem Erstbeschreiber Jerome Conn auch als „Conn-Syndrom“ bezeichnet, stellt die häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie und eine gegebenenfalls durch Operation heilbare Erkrankung dar (Galati, Hopkins, Cheesman, Zhuk, & Levine, 2013; Hannemann & Wallaschofski, 2012). Die Prävalenz beträgt schätzungsweise 5-12% bei arterieller Hypertonie und 17-23% bei therapieresistenter Hypertonie (Fardella et al., 2000; Fogari et al., 2007; Funder et al., 2008; Loh, Koay, Khaw, Emmanuel, & Young, 2000; Mulatero et al., 2005). Da beinahe ein Drittel der europäischen Bevölkerung an arterieller Hypertonie leidet, geht man von einer Prävalenz des PHA von 1,5 bis 3,5% unter den Europäern aus (Schirpenbach et al., 2009; Wolf-Maier et al., 2003).

1.1.2. Unterformen des primären Hyperaldosteronismus

Es handelt sich beim PHA um eine vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) unabhängige Produktion des Mineralokortikoids Aldosteron. Meist ist diese bedingt durch ein Aldosteron produzierendes Adenom (APA, ungefähr ein Drittel der Fälle) oder eine bilaterale idiopathische adrenale Hyperplasie (IAH, ungefähr zwei Drittel der Fälle) (Funder et al., 2008; Schirpenbach et al., 2009). Des Weiteren gibt es familiäre, monogenetische Formen des PHA (Kupers, Amar, Raynaud, Plouin, & Steichen, 2012). Beim familiären Hyperaldosteronismus Typ I (< 1% der PHA-Fälle), auch genannt „Dexamethason supprimierbarer Hyperaldosteronismus“, handelt es sich um die autosomal dominante Vererbung eines Hybrid-Gens aus Aldosteronsynthase und 11 β -Hydroxylase (Connell, MacKenzie, Freel, Fraser, & Davies, 2008; Funder, 2016). Das zuletzt genannte, durch das adrenokortikotrope Hormon (ACTH) stimulierte Enzym ist Teil der Kortisolsynthese und sein Gen liegt auf Chromosom 8q21-22 nahe dem Gen der Aldosteronsynthase. So kommt es beim familiären Hyperaldosteronismus Typ I zur ACTH-abhängigen Aldosteronsynthese und klinisch zu einer Hypertonie im jugendlichen Alter. Therapiert wird diese mit Dexamethason oder Prednisolon. Der familiäre Hyperaldosteronismus Typ II (etwas häufiger als der familiäre Hyperaldosteronismus Typ I) wird ebenfalls autosomal dominant vererbt, wobei es sich um eine Mutation auf Chromosom 7p22 handelt. Typisch ist hierbei das familiär gehäufte Auftreten von APA und bzw. oder IAH. Ursächlich für den familiären Hyperaldosteronismus Typ III sind unterschiedliche Mutationen des KCNJ5-Kalium-Kanals mit variablen klinischen Auswirkungen und unterschiedlicher Schwere der Erkrankung (Asbach, Williams, & Reincke, 2016).

In seltenen Fällen wird der PHA durch ein Aldosteron-produzierendes Karzinom hervorgerufen (Born-Fontsberg & Quinkler, 2009; G. P. Rossi et al., 2006).

1.1.3. Pathophysiologie des primären Hyperaldosteronismus

Die Aldosteronproduktion wird durch einen mehrschrittigen Regulationsmechanismus kontrolliert (siehe Abb. 1) (Reincke, Seiler, & Rump, 2003). Die Zellen des juxtaglomerulären Apparates der Niere schütten bei erniedrigtem intravasalem Volumen Renin aus. Dieses führt zur Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I (AT I), welches mit Hilfe des Angiotensin-Converting-Enzymes (ACE) in Angiotensin II (AT II) umgewandelt wird. AT II wiederum führt zur Ausschüttung von Aldosteron in den Nebennieren, welches die renale Natrium- und Wasser-Retention bewirkt. Daraufhin detektiert der juxtaglomeruläre Apparat der Niere ein erhöhtes intravasales Volumen und es wird weniger Renin ausgeschüttet; es findet also ein negativer „feed-back“-Mechanismus statt.

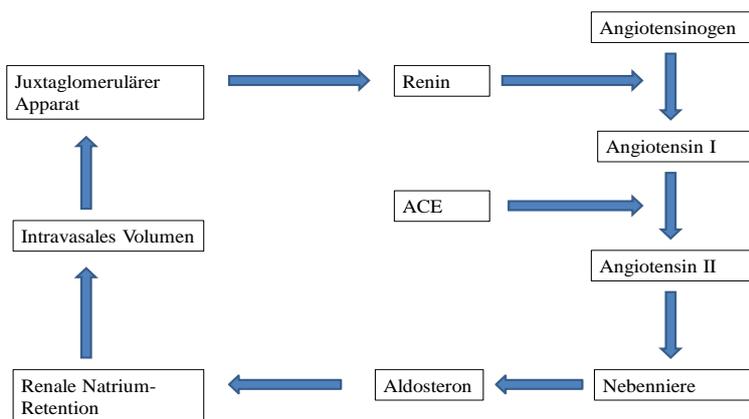


Abb. 1: Regulation des RAAS (modifiziert nach Reincke et al., 2003)

Vom PHA zu unterscheiden ist der sekundäre Hyperaldosteronismus, der nicht auf einer Störung der Nebennieren beruht, sondern als Folge einer extraadrenalen Erkrankung auftritt. Dabei wird die Aktivität des RAAS pathologisch gesteigert. Zugrunde liegende Erkrankungen sind beispielsweise chronische Nierenerkrankungen, wie eine Nierenarterienstenose, chronische Glomerulonephritiden oder Nephrosklerose. Durch solche Erkrankungen sinkt die Nierendurchblutung und es wird reaktiv vermehrt AT II ausgeschüttet. Auch ein vermindertes zirkulierendes Blutvolumen, wie es bei Herzinsuffizienz oder Leberzirrhose der Fall ist, oder ein Renin-produzierender Nierentumor bewirken eine Aktivierung des RAAS (Nawroth & Ziegler, 2001). Eine Elektrolytverschiebung durch Erbrechen oder Diarrhoe kann ebenfalls zu einer gesteigerten Aktivität des RAAS führen.

1.1.4. Symptome des primären Hyperaldosteronismus

Der PHA führt in erster Linie zu einer arteriellen Hypertonie. Des Weiteren treten Beschwerden wie Muskelschwäche, Paresen und Müdigkeit auf (siehe Tab. 1) (Reincke et al., 2003).

Symptome	Prozentualer Anteil
Hypertonie	100
Muskelschwäche	73
Polyurie/Polydipsie	46-72
Hypernatriämie	65
Paresen einzelner Muskelgruppen	21
Tetanien	21
Müdigkeit	19
Ödeme	3
Asymptomatisch	6

Tab. 1: Symptome des Conn-Syndroms (modifiziert nach Reincke et al., 2003. In: Dtsch Arztebl Int, 100(4), A-184/B-169/C-165)

1.1.5. Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus

Die diagnostischen Schritte zur Abklärung eines PHA werden in der Literatur uneinheitlich empfohlen (Diederich, Bidlingmaier, Quinkler, & Reincke, 2007; Funder et al., 2008; Mulatero et al., 2005; Schirpenbach & Reincke, 2007; Stowasser et al., 2001; Young et al., 2004). Fest steht jedoch, dass für die Diagnose eines Conn-Syndroms nicht mehr die ehemals als „klassisch“ bezeichnete Trias aus Hypertonie, Hypokaliämie und Alkalose bestehen muss (vgl. auch Benchetrit, Bernheim, & Podjarny, 2002). Der Anteil an normokaliämischen PHA-Patienten beträgt in Deutschland 35% (Schirpenbach et al., 2009), in anderen Ländern (Italien, Australien, USA, Chile, Singapur) sogar 63 bis 91% (Mulatero et al., 2004).

Bei Verdacht auf PHA wird zur Diagnosestellung zunächst der Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) bestimmt (s. Abb. 2). Ein Verdacht besteht bei Patienten mit arterieller Hypertonie, das heißt >150/100 mmHg bei drei Messungen an verschiedenen Tagen oder >140/90 mmHg trotz der Behandlung mit drei konventionellen Antihypertensiva. Des Weiteren bei Patienten mit Hypertonie und Hypokaliämie, Hypertonie und einem adrenalen Inzidentalom, Hypertonie und Schlafapnoe, Hypertonie und einem zerebrovaskulären Ereignis in jungen Jahren (<40 Jahre) in der Familienanamnese, sowie bei allen hypertensiven Verwandten ersten Grades von Patienten mit PHA (Funder et al., 2016). Zu beachten ist, dass der ARQ durch eine Vielzahl an blutdrucksenkenden Medikamenten beeinflusst wird und eine Medikamenteneinnahme daher zu falschen Ergebnissen führen kann. Entsprechende Antihypertensiva sollten nach Möglichkeit vor dem Screening des Patienten abgesetzt und auf Präparate umgestellt werden, die einen geringeren Einfluss auf den ARQ haben. Als solche gelten beispielsweise Doxazosin und Verapamil. Die Diagnose eines PHA muss meist durch einen Bestätigungstest gesichert werden. Hierbei wird der Kochsalzbelastungstest bevorzugt, durch welchen eine fehlende

Aldosteron-Suppression nachgewiesen werden kann. Weiterhin kann der Captopriltest oder der Fludrocortison-Suppressionstest verwendet werden. Welcher Test angewandt wird, muss individuell, je nach Kosten, Patienten-Compliance, Laborstandards und Erfahrung des durchführenden Arztes entschieden werden. Ein Bestätigungstest ist lediglich dann nicht notwendig, wenn bei einem Patienten neben dem erhöhten ARQ eine spontane Hypokaliämie besteht, der Plasma-Renin-Spiegel unter der Nachweisgrenze liegt, sowie eine Plasma-Aldosteron-Konzentration von > 20 ng/dL vorliegt (Funder et al., 2016. In: J Clin Endocrinol Metab, 101(5), 1889-1916).

Nach Sicherung der Diagnose ist eine Bildgebung der Nebennieren, unter anderem zum Ausschluss eines Nebennieren-Karzinoms, erforderlich. Goldstandard hierfür ist die Computertomografie (CT). Die Aussagekraft der CT beziehungsweise einer Magnetresonanztomografie (MRT) ist dabei insbesondere bei über 40-jährigen Patienten eingeschränkt. Zum einen werden mit zunehmendem Lebensalter vermehrt endokrin-inaktive Nebennierenraumforderungen nachgewiesen. Zum anderen kann ein APA sehr klein (teilweise unter 5 mm) sein und sich damit einem bildgebenden Nachweis entziehen (Kupers et al., 2012; Schirpenbach et al., 2009). Als nächster diagnostischer Schritt folgt die Subdifferenzierung zwischen APA und IAH. Hierfür wird ein Nebennierenvenenkatheter (NNVK) durchgeführt. Dies gilt als Goldstandard in der Differenzialdiagnostik der verschiedenen Subtypen (Funder et al., 2016; Vonend et al., 2007; Zeiger et al., 2009). Dabei wird seitengetreunt selektiv Nebennierenvenenblut entnommen und darin Aldosteron und Kortisol bestimmt. Von einer Lateralisation der Hormonproduktion geht man bei einem Quotienten > 4 für den Quotienten aus Aldosteron und Kortisol zwischen der linken und rechten Nebennierenvene aus. Der Nachweis der erfolgreichen Kanülierung der Nebennierenvenen erfolgt über die Kortisolbestimmung, die mindestens 2-fach über den peripheren Kortisolwerten liegen muss (Funder et al., 2016). Die Sensitivität und Spezifität dieses Verfahrens beträgt mit erfolgreicher Blutentnahme aus den Nebennierenvenen über 95% (Schirpenbach et al., 2009). Der NNVK ist jedoch ein invasives Verfahren mit einer Komplikationsrate von 0.2 bis 13.0% und - aufgrund der schwierigen Durchführung - einer Misserfolgsrate von 2.0 bis 60.0%, je nach Untersucher (Vonend et al., 2011). Außerdem ist der NNVK kostspielig und nicht an jeder Klinik verfügbar. Auch sind die technischen Details der Durchführung, sowie die Interpretation der Ergebnisse nicht standardisiert (Auchus et al., 2010; Kline et al., 2008). Daher ist es sinnvoll, auf die Nebennierenvenenblutentnahme bei Patienten unter 40 Jahren mit einem typischen einseitigen Adenom von mindestens 8.0 mm in der CT zu verzichten, wenn zusätzlich eine Hypokaliämie von < 3.5 mmol/l und/oder eine GFR von mindestens 100 ml/min/1.73m² vorliegt. Nach diesem Algorithmus kann bei ca. 30% der Patienten mit PHA ein NNVK umgangen und direkt ein APA diagnostiziert werden (vgl. auch Funder et al., 2016; Kupers et al., 2012).

Bei Patienten, bei denen ein PHA im Alter von unter 20 Jahren diagnostiziert wird oder die einen PHA oder einen Apoplex in jungen Jahren (< 40 Jahre) in der Familienanamnese haben, wird die genetische Testung auf familiären Hyperaldosteronismus Typ I empfohlen. Bei sehr jungen Patienten mit PHA

wird die Testung auf KCNJ5-Mutationen, welche einen familiären Hyperaldosteronismus Typ III bedingen, empfohlen (Funder et al., 2016).

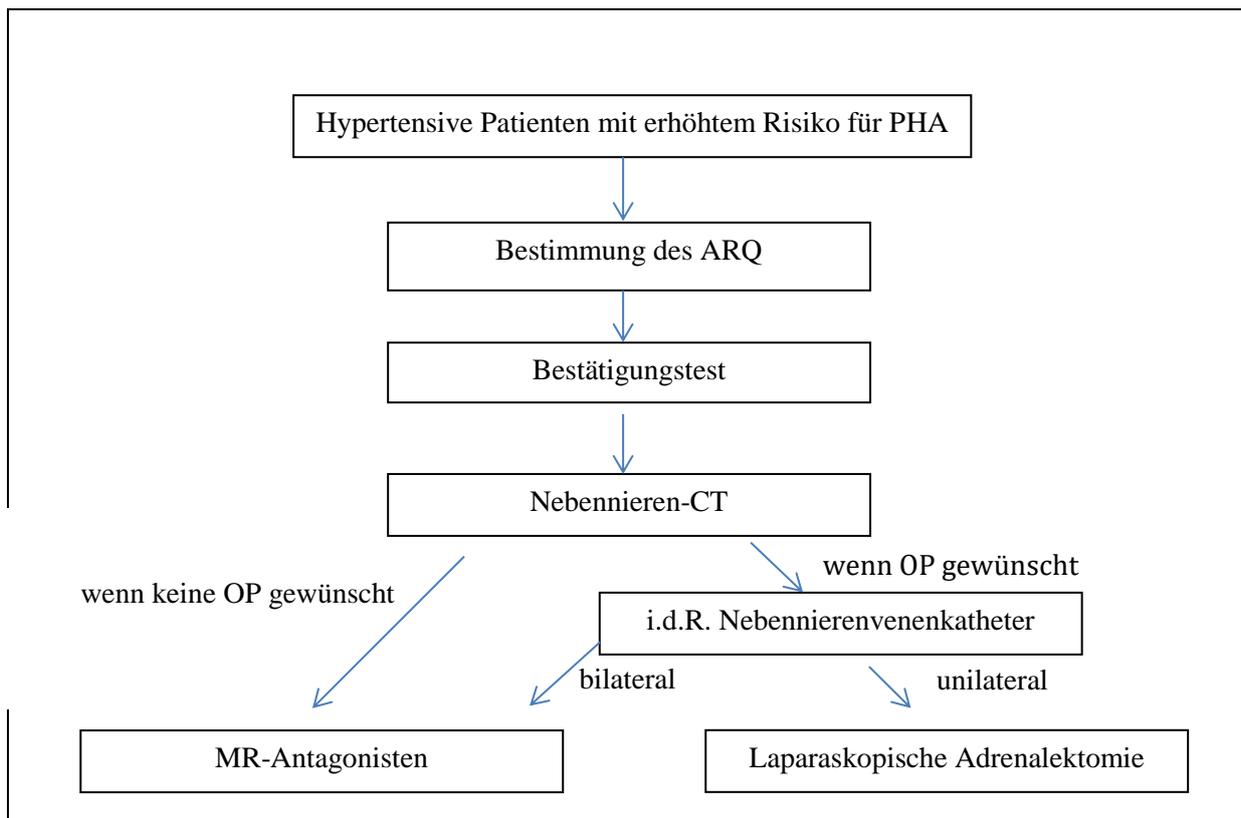


Abb. 2: Vorgehen bei V.a. PHA (modifiziert nach Funder et al., 2016)

1.1.6. Komplikationen des primären Hyperaldosteronismus

Pathophysiologisch zeigt ein Überschuss an Aldosteron neben den Auswirkungen auf das intravaskuläre Volumen und den Blutdruck metabolische und proinflammatorische Effekte, führt zu vaskulärer und renaler Fibrose und beeinflusst das Zytokin- und das Immunsystem (N. J. Brown, 2008; Savard, Amar, Plouin, & Steichen, 2013; Schiffrin, 2006; Tomaschitz, Pilz, Ritz, Meinitzer, et al., 2010).

Verglichen mit essentieller Hypertonie (EH) ist der PHA mit einem höheren kardiovaskulären Risiko sowie vermehrt metabolischen Komplikationen, wie Diabetes mellitus Typ 2 (23% bei PHA vs. 10% bei EH), assoziiert (Reincke et al., 2010). Insbesondere das Risiko für die Entwicklung und das Fortschreiten einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH), einer koronaren Herzkrankheit (KHK), eines plötzlichen Herztodes, chronischer Nierenerkrankungen und Schlaganfälle ist erhöht (Catena et al., 2007; Catena et al., 2008; Fallo, Pilon, & Urbanet, 2012; Milliez et al., 2005; Rocha & Funder, 2002; G. P. Rossi et al., 2002; Sechi et al., 2006). So kann bei 50% der verstorbenen PHA-Patienten eine kardiovaskuläre Todesursache eruiert werden (Reincke et al., 2012). Diese gesteigerte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität kann nicht nur durch die arterielle Hypertonie erklärt werden. Eine neurohormonelle Aktivierung bei schwerer Herzinsuffizienz und bei Patienten nach Myokardinfarkt weist darauf hin, dass Aldosteron zur Schädigung von Gefäß- und Myokardzellen

beiträgt (Catena et al., 2008; Milliez et al., 2005; Savard et al., 2013; Swedberg, Eneroth, Kjekshus, & Wilhelmsen, 1990; Vantrimpont et al., 1998; Young, 2007). Das Risiko für Vorhofflimmern ist gesteigert, möglicherweise bedingt durch die niedrige Kaliumkonzentration, die Zunahme des Volumens des linken Vorhofs und die häufige LVH. Auch myokardiale Fibrose oder Ischämie, ein Magnesiumverlust und der Anstieg der Katecholamine könnten ursächlich für besagte Beobachtung sein (Savard et al., 2013; Stowasser, 2001). In einem systematischen Review untersuchten Milan et al. den Zusammenhang zwischen PHA und strukturellen und funktionellen kardialen Veränderungen; eine LVH wurde in 14 von 18 Studien bei PHA-Patienten signifikant häufiger diagnostiziert als bei Patienten mit EH (Milan et al., 2012). Auch Savard et al. beschrieben ein zweifach erhöhtes Risiko für LVH bei PHA-Patienten im Vergleich zu, ansonsten ähnlichen, Patienten mit EH (Savard et al., 2013). Der relative Aldosteronüberschuss führt dabei zur Natriumretention und zu oxidativem Stress, wobei wiederum die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität gesteigert wird (Tomaschitz, Pilz, Ritz, Meinitzer, et al., 2010). Umgekehrt verbessert die Blockade der Mineralokortikoidrezeptoren (MR) das Überleben von Patienten mit verschiedenen Formen der Herzinsuffizienz (Iglarz, Touyz, Viel, Amiri, & Schiffrin, 2004; Pitt et al., 1999; Ritz & Tomaschitz, 2009; Zannad et al., 2011). So wird die erhöhte kardiovaskuläre Morbidität durch das Therapieren des PHA reduziert (Catena et al., 2008; Milliez et al., 2005; Reincke et al., 2012). Außerdem wurde eine verbesserte Knochenmasse nach Behandlung mit MR-Antagonisten beschrieben (Carbone et al., 2008).

Andererseits wurde den Komponenten des Kalzium-Stoffwechsels eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen zugeschrieben, einschließlich dem Parathormon (PTH) (Tomaschitz et al., 2014; van Ballegooijen et al., 2013). Mit steigender Evidenz wird eine bidirektionale Interaktion zwischen Aldosteron und PTH angenommen, welche das kardiovaskuläre Risiko potenzieren könnte (J. M. Brown & Vaidya, 2014; Tomaschitz & Pilz, 2014).

Der Zusammenhang eines PHA mit dem Krankheitsbild des Hyperparathyreoidismus wurde in mehreren Studien beschrieben.

1.1.7. Therapie des primären Hyperaldosteronismus

Therapeutisch wird ein APA in der Regel operativ behandelt, wohingegen die IAH lebenslang mit MR-Inhibitoren therapiert wird (Funder et al., 2016). Solche sind Spironolacton und das neuere Eplerenon, welches eine höhere Spezifität für den MR aufweist als für andere Steroidrezeptoren und somit weniger Nebenwirkungen wie Gynäkomastie und Amenorrhoe verursacht. Durch die Hemmung der Wirkung des Aldosterons werden Wasser und Natrium in den Nieren vermehrt ausgeschieden, Kalium wird vermindert ausgeschieden. Auch Patienten mit APA, für die eine Operation nicht möglich ist, sowie Patienten mit erhöhtem ARQ, die nicht gewillt oder nicht in der Lage sind, weitere Untersuchungen zu durchlaufen, werden mit einem MR-Inhibitor behandelt. Patienten mit familiärem Hyperaldosteronismus Typ I werden mit einer möglichst geringen Dosis an Glukokortikoid behandelt, um den ACTH-Spiegel zu senken und damit den Blutdruck und den Kalium-Spiegel zu normalisieren. Eventuell wird zusätzlich ein MR-Antagonist benötigt (Funder et al., 2016).

Durch die Therapie des PHA sinkt mit dem Aldosteronspiegel auch das kardiovaskuläre Risiko und die Mortalität auf das Level von Patienten mit EH (Reincke et al., 2012).

1.2. Hyperparathyreoidismus

1.2.1. Epidemiologie und Unterformen des Hyperparathyreoidismus

Beim primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) handelt es sich um die – nach Diabetes mellitus und Schilddrüsenerkrankungen - dritthäufigste endokrine Funktionsstörung. Die vermutete Prävalenz beträgt 0.7 bis 0.9% in der Allgemeinbevölkerung (Callender & Udelsman, 2014; Jorde, Bona, & Sundsfjord, 2000; Press et al., 2013). Es handelt sich dabei nach bisherigen Kenntnissen um eine meist sporadisch auftretende Erkrankung, eine Minderheit der Fälle beruht auf einem multiple-endokrinologische-Neoplasien (MEN)-Syndrom. Frauen sind häufiger betroffen als Männer.

Das Krankheitsbild ist zurückzuführen auf eine primäre PTH-Überproduktion durch eine oder mehrere Nebenschilddrüsen. In 85% ist diese Überproduktion durch ein Nebenschilddrüsenadenom bedingt, in 10-15% durch eine Nebenschilddrüsenhyperplasie (mit MEN assoziiert), in 3-5% durch mehrere Adenome und in <1% durch ein Nebenschilddrüsenkarzinom (Bilezikian, 2012; Callender & Udelsman, 2014; Hundahl, Fleming, Fremgen, & Menck, 1999).

Bilden die Nebenschilddrüsen in Folge eines verminderten Serum-Kalzium-Spiegels, wie es beispielsweise bei Vitamin D-Mangel der Fall ist, vermehrt PTH, wird dies als sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT) bezeichnet. Charakteristisch hierfür ist demnach ein erhöhter iPTH-Spiegel bei niedrig-normalem oder niedrigem Serum-Kalzium. Zum Vitamin D-Mangel kann es beispielsweise bei einer chronischen Nierenerkrankung kommen, da dabei Vitamin D vermindert aktiviert wird. Auch Leberzirrhose und Cholestase führen zum Vitamin D-Mangel (Magnabosco, Tavares, & Montenegro, 2014).

Besteht ein sHPT über lange Zeit, wird das Wachstum der Nebenschilddrüsen durch die chronische Überstimulierung angeregt, sodass die Epithelkörperchen beginnen, autonom PTH zu produzieren (Andrade et al., 2014). Dieser „tertiäre Hyperparathyreoidismus“ geht typischerweise mit einem erhöhten iPTH- sowie erhöhtem Kalzium-Spiegel einher. Durch die Krankenvorgeschichte kann der tertiäre Hyperparathyreoidismus vom pHPT abgegrenzt werden.

Der familiären hypokalziurischen Hyperkalziämie (FHH) liegen Mutationen zugrunde, welche das Gen des Kalzium-sensitiven Rezeptors inaktivieren. Dabei kommt es meist auch zu einem milden Hyperparathyreoidismus (B. Wu et al., 2017).

Selten tritt der neonatale schwere primäre Hyperparathyreoidismus (NSHPT) auf, eine klinisch meist schwerwiegende Erkrankung. Ursache sind ebenfalls inaktivierende Mutationen im Gen des Kalzium-sensitiven Rezeptors. Diese Erkrankung führt zu einer raschen Demineralisation des Skelettsystems, welche Thoraxdeformierungen und Rippenfrakturen bewirkt, sodass es in der Folge zur Ateminsuffizienz kommen kann (Marini, Cianferotti, Giusti, & Brandi, 2017).

Des Weiteren kann ein Hyperparathyreoidismus auch medikamenteninduziert sein, beispielsweise durch die Einnahme von Lithium oder Thiaziddiuretika (Schnabel & Schönau, 2016).

Wie das PTH, wirkt auch das PTH-related peptide (PTH-rP) über den PTH/PTH-rP-Rezeptor. Dieses hat – bei ansonsten unterschiedlicher Sequenz – acht der ersten 13 Aminosäuren am N-terminalen

Ende mit PTH identisch. PTH-rP wird physiologisch während der Schwangerschaft in Uterus und Plazenta und während der Laktation in den Mammae gebildet. Das PTH-rP stellt eine Schlüsselkomponente für die Brustentwicklung, die Entstehung des Mamma-Karzinoms und für den Kalziummetabolismus in der Schwangerschaft dar. Bei Tumoren kann durch Bildung dieses parathormonähnlichen Proteins eine Hyperkalziämie verursacht werden. Auch wird eine Wirkung auf die Mineralisation des fetalen Skeletts angenommen (Li et al., 2014; VanHouten et al., 2003).

1.2.2. Physiologie des Kalziumhaushaltes und des Vitamin D-Stoffwechsels

Der Kalziumhaushalt wird durch einen komplexen Regelkreis reguliert (s. Abb. 3). Der Kalzium-sensitive Rezeptor ist dabei vor allem auf der Oberfläche von Hauptzellen der Nebenschilddrüse, sowie von Nierentubuluszellen zu finden. Er bestimmt G-Protein-gekoppelt den extrazellulären Kalziumspiegel und reguliert dementsprechend die PTH-Sekretion und die Reabsorption von Kalzium aus dem Primärharn (Aggarwal et al., 2015; Brennan et al., 2015). Bei Absinken der Serum-Kalzium-Konzentration auf unter 10 mg/dl steigt die PTH-Sekretion aus den Nebenschilddrüsen (Michels & Kelly, 2013; Mirrakhimov, 2015). Weitere Trigger für die PTH-Sekretion sind eine erniedrigte 1,25-Vitamin D₃- oder erhöhte Phosphat-Konzentration. Außerdem spielen Magnesium, das FGF23/klotho-System und weitere Faktoren eine Rolle bei der Regulation der PTH-Synthese (Silver & Naveh-Many, 2010). Zirkulierendes PTH besteht aus intaktem PTH (1-84) (iPTH) und verschiedenen PTH-Fragmenten, insbesondere dem PTH (7-84)-Fragment.

iPTH, welches eine geringe Halbwertszeit hat, agiert über die Bindung an den PTH-/ PTH-rP-Rezeptor (PTHr1), sowie über Bindung an den NH₂-terminalen PTH-Rezeptor II (PTHr2) und an den COOH-terminalen PTH-Rezeptor (C-PTHr) (Murray, Rao, Divieti, & Bringhurst, 2005; Silver & Naveh-Many, 2010; Tomaschitz et al., 2012). Die Aktivierung sowohl des PTH-/PTH-rP-Rezeptors, als auch des spannungsabhängigen L-Typ-Kalziumkanals, vermittelt PTH-abhängig und über das G-Protein-Adenylatcyclase-cAMP-System sowie die Proteinkinase C den Kalziumeinstrom in unterschiedliche Zelltypen (Deicher et al., 2005; Mazzocchi, Aragona, Malendowicz, & Nussdorfer, 2001; Miyauchi et al., 2000). PTH bewirkt des Weiteren den Einstrom von Kalzium aus dem Zytosol in die mitochondriale Matrix, was in den Zellen der Nebennieren einen entscheidenden Schritt für die Steroidhormon-Synthese in den Mitochondrien darstellt (Brandenburger et al., 1996; Rossier, Burnay, Vallotton, & Capponi, 1996; Spat & Hunyady, 2004). Wiederkehr et al. zeigten, dass das Matrix-Kalzium an der Regulation des Energie-Haushaltes und der NAD(P)H-Konzentration teilhat, was insbesondere die Aldosteronsynthese stimuliert (Wiederkehr et al., 2011). Außerdem trägt das Kalziumsystem zur Initiation der Steroidsynthese bei, indem es den Transfer von Cholesterol, aus welchem die Steroidhormone gebildet werden, in die Mitochondrien erhöht (Cherradi, Rossier, Vallotton, & Capponi, 1996).

Die Regulation des Kalzium- und Phosphat-Haushaltes durch PTH wird über die Aktivierung von Osteoklasten und Osteoblasten, das Erhöhen der intestinalen Kalziumresorption, das Fördern der Synthese von aktiviertem Vitamin D in den Nieren und die Steigerung der aktiven renalen

Kalziumresorption erreicht. Die sich daraus ergebende Steigerung der Plasma-Kalziumkonzentration hemmt über einen negativen „Feed-back“-Mechanismus die PTH-Sekretion durch das Aktivieren von Kalzium-sensitiven Rezeptoren an den Hauptzellen der Nebenschilddrüsen. Diese engmaschige Kontrolle der Konzentration an ionisiertem Kalzium ist ausschlaggebend für die Aufrechterhaltung vieler Prozesse, wie beispielsweise Zell-Signalwege, neuromuskuläre Funktionen und Knochenmetabolismus (Tomaschitz et al., 2012).

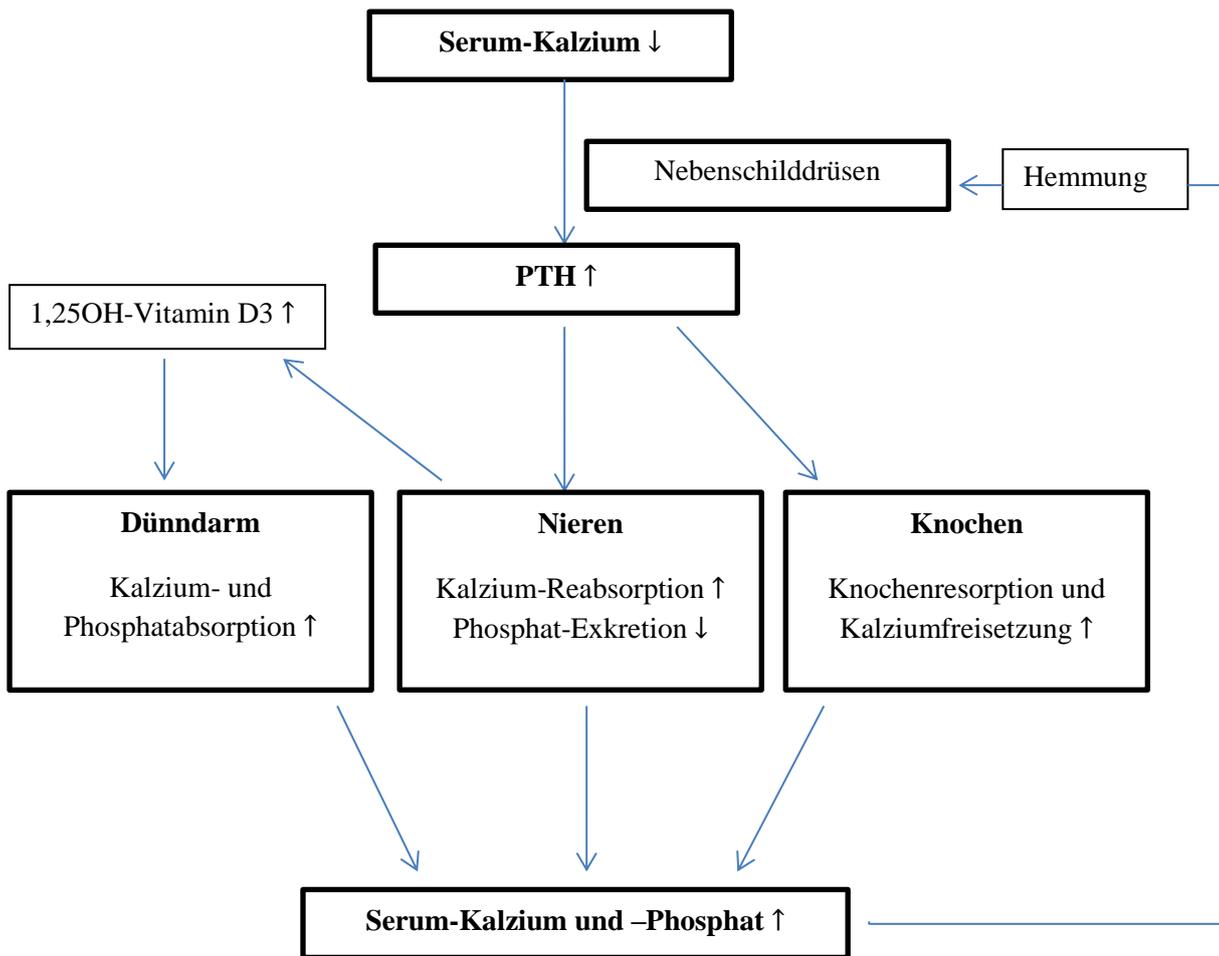


Abb. 3: Regulation des Kalziumhaushaltes

Des Weiteren spielt das Peptidhormon Calcitonin, welches von den C-Zellen der Schilddrüse produziert wird, bei der Regulation des Kalziumhaushaltes eine Rolle. Dieses wird - als Gegenspieler des PTH - ausgeschüttet, wenn die Kalziumkonzentration im Blut ansteigt. Durch Hemmung der Osteoklasten reduziert Calcitonin die Kalzium-Freisetzung aus dem Knochen. Außerdem reduziert es die Kalziumresorption aus dem Darm, erhöht die Kalziumausscheidung über die Nieren und steigert die Phosphatausscheidung über die Nieren durch Hemmung der Rückresorption des Phosphats in den Zellen der proximalen Tubuli der Nieren (Mirrakhimov, 2015).

Im Zusammenspiel mit PTH trägt auch Vitamin D zur Regulierung des Kalzium-Spiegels im Blut und zur Regulation des Knochenaufbaus wesentlich bei. Cholecalciferol, Vitamin D₃, wird größtenteils (ca. 80%) unter Einwirken von UVB-Licht aus 7-Dehydrocholesterol in der Haut gebildet, ca. 20% des Vitamin D-Bedarfs wird über die Nahrung aufgenommen (v.a. Fisch, Eier, Milch). Dann gelangt Vitamin D₃ in das Blut und wird zur Leber transportiert. Dabei ist es im Blut vor allem an das Vitamin D-bindende Protein gebunden. In der Leber wird es hydroxyliert, so dass 25OH-Vitamin D₃ entsteht. In den Zellen der proximalen Tubuli der Nieren wird 25OH-Vitamin D₃ dann durch das Enzym 1 α -Hydroxylase zu 1,25OH-Vitamin D₃, welches auch als Calcitriol bezeichnet wird, hydroxyliert. Dieses stellt die aktive Form des Vitamin D dar (Hedman et al., 2014). 1,25OH-Vitamin D₃ wirkt in den Zellen der Zielorgane wie ein Steroidhormon: an das intrazelluläre Vitamin D-Rezeptor-Protein gebunden, wird es in den Zellkern transportiert. Der Vitamin-Rezeptor-Komplex bindet dort an die DNA und verändert so die Transkription verschiedener hormonsensibler Gene. Dies bewirkt schließlich Änderungen in der Proteinsynthese mit entsprechenden biologischen Wirkungen (Zhao et al., 2014).

Vitamin D ist unter anderem notwendig, um Kalzium und Phosphat aus dem Darm zu absorbieren. Ein Vitamin D-Mangel reduziert die intestinale Kalziumabsorption um bis zu 50% (Holick, 2007); der Körper versucht dann, durch Steigerung der PTH-Sekretion den erniedrigten Serum-Kalzium-Spiegel anzuheben. Dies erklärt, dass ein Vitamin D-Mangel einen möglichen Auslöser eines sHPT darstellt. Außerdem steigert Vitamin D die Anzahl der Osteoblasten und stimuliert die Bildung von Osteocalcin in den Osteoblasten, welches zum Kalziumeinbau in die Knochen führt (Dusso, Brown, & Slatopolsky, 2005; Plaza & Lamson, 2005). Ein Mangel an Vitamin-D führt somit bei Kindern zum Krankheitsbild der Rachitis und bei Erwachsenen zu Osteomalazie. Ab einer Vitamin D-Serumkonzentration von unter 30 ng/ml kann der Körper die mangelnde Vitamin D-Wirkung auf den Kalziumhaushalt mit einem erhöhten PTH kompensieren (Aloia et al., 2008).

Um ein Bild des Vitamin D-Status zu erhalten, muss der 25OH-Vitamin D₃-Spiegel im Blut bestimmt werden. Bestimmt man nämlich den Vitamin D₃-Spiegel im Blutserum, erhält man lediglich eine Information über die Eigensynthese von Vitamin D in der Haut, sowie die Aufnahme von Vitamin D mit der Nahrung in den letzten Stunden bis Tagen (Aspray et al., 2014; Kulie, Groff, Redmer, Hounshell, & Schragar, 2009; Millen & Bodnar, 2008). Im Blut beträgt die Halbwertszeit des 25OH-Vitamin D₃ 1 bis 2 Monate, je nach Vitamin D-Gesamtstatus. Ändert sich die tägliche Vitamin D-

Zufuhr, dauert es bis zu vier Monate, bis ein stabiler neuer Serumwert festgestellt werden kann (Hedman et al., 2014).

Vitamin D hat Auswirkungen auf verschiedene Gewebe. Dabei handelt es sich vor allem um die autokrine Beeinflussung von Zelldifferenzierung und Apoptose, Immunmodulation, sowie von anderen hormonellen Systemen (Carlberg, 2014; Kongsbak et al., 2014; Ljunghall & Ljunggren, 1995; Menezes, Lamb, Lavie, & DiNicolantonio, 2014).

1.2.3. Primärer Hyperparathyreoidismus

Beim pHPT lässt sich die vermehrte PTH-Sekretion pathophysiologisch durch eine verminderte Sensitivität des Kalzium-sensitiven Rezeptors erklären. Dies wird durch eine verminderte Anzahl von Kalzium-sensitiven Rezeptoren pro Nebenschilddrüsen-Zelle oder eine gesteigerte Masse an Nebenschilddrüsen-Gewebe bewirkt. Dadurch ist zur Hemmung der PTH-Sekretion eine größere Kalzium-Konzentration im Blut nötig (Brossard, Whittom, Lepage, & D'Amour, 1993; E. M. Brown, 1983; Mayr, Schnabel, Dorr, & Schofl, 2015). Durch die autonome PTH-Überproduktion ist die negative Rückkopplung des ionisierten Blutkalziums auf die Produktion von PTH aufgehoben. Die Mobilisierung von Kalzium, unter anderem aus dem Knochen, und die Kalzium-Resorption aus dem Darm wird durch überschüssig produziertes PTH gesteigert. Dadurch entsteht eine Hyperkalziämie mit erhöhten iPTH-Spiegeln (vgl. auch Applewhite & Schneider, 2014).

1.2.4. Symptome des Hyperparathyreoidismus

Meist treten keine charakteristischen Symptome auf, häufig wird die Diagnose „primärer Hyperparathyreoidismus“ durch einen Zufallsbefund gestellt. Fortgeschrittene Fälle eines pHPT werden selten gesehen, seitdem es seit den 1970er Jahren üblich ist, routinemäßig das Serum-Kalzium zu bestimmen und die Erkrankung so meist schon im Frühstadium diagnostiziert wird (Applewhite & Schneider, 2014; Callender & Udelsman, 2014; Sivula & Ronni-Sivula, 1984). Deshalb ist das Vollbild der im Folgenden beschriebenen Symptomatik selten bei betroffenen Patienten zu beobachten. Gänzlich asymptomatisch sind jedoch nur ca. 2 bis 5% der Patienten mit pHPT (Clark, Wilkes, Siperstein, & Duh, 1991; Hasse et al., 2000).

Anamnestisch kann eine Polyurie und Polydipsie aufgrund der Hyperkalziämie festgestellt werden. Auch klagen manche Patienten über Muskelschwäche, Müdigkeit und Depressionen. Der pHPT führt charakteristischerweise zu Nierensteinen, Reduktion der Knochendichte und Beschwerden des Gastrointestinaltrakts. So lautet ein Merkspruch für die klinische Symptomatik "Stein-, Bein- und Magenpein". An den Nieren kommt es zum Überschreiten der Rückresorptionskapazität für Kalzium. Bei Patienten mit pHPT werden daher in 15 bis 20% Nierensteine diagnostiziert. In schweren Fällen kann sich eine Nephrokalzinose entwickeln (Callender & Udelsman, 2014; Suh, Cronan, & Monchik, 2008). Die Aktivierung von Osteoblasten und Osteoklasten durch das PTH führt zum beschleunigten Knochenumbau und zur Osteopenie. Im Röntgenbild lassen sich subperiostal lokalisierte Resorptionszonen erkennen. Treten diese am Schädelknochen auf, wird dieser als „Pfeffer-Salz-Schädel“ bezeichnet. Der beschriebene Knochenumbau macht sich für den Patienten als Schmerzen

des Bewegungsapparates bemerkbar (Anderson et al., 2011; Eigelberger & Clark, 2000; Silverberg et al., 1999; Walgenbach, Hommel, & Junginger, 2000).

1.2.5. Diagnostik des Hyperparathyreoidismus

Diagnostisch weist die Kombination aus erhöhtem iPTH und erhöhtem Kalzium auf das Krankheitsbild eines pHPT hin; als bestätigt gilt die Diagnose bei dieser Kombination, nachdem Ursachen eines sHPT ausgeschlossen wurden (Hollenberg & Arnold, 1991; Nussbaum et al., 1987). Solche sind Niereninsuffizienz, Vitamin D-Mangel und Störungen der intestinalen Absorption (Callender & Udelsman, 2014). Teilweise wird auch eine erhöhte alkalische Phosphatase gemessen, was durch den gesteigerten Knochenumsatz erklärbar ist.

Mit Hilfe der Hals-Sonographie können Adenome der Nebenschilddrüsen eventuell lokalisiert werden. In zweifelhaften Fällen und wenn eine Operation erfolgen soll, kann eine Szintigraphie sinnvoll sein (Callender & Udelsman, 2014; Silverberg, Lewiecki, Mosekilde, Peacock, & Rubin, 2009). In wie weit schon Skelettveränderungen vorliegen, wird mithilfe von Röntgenaufnahmen von Fingerknochen, Schädel, Rippen und Becken bestimmt. Nierensteine oder eine Nephrokalzinose werden durch Sonographie der Nieren ausgeschlossen oder detektiert.

1.2.6. Therapie des Hyperparathyreoidismus

Die Therapie des pHPT erfolgt in der Regel operativ. Bis zur definitiven Therapie kann die Behandlung mit einem Kalziummimetikum in Erwägung gezogen werden. Bei der Parathyreoidektomie (PTX) wird die vollständige Entfernung des autonomen hormonproduzierenden Gewebes angestrebt. Wenn nach Freilegung möglichst aller 4 Nebenschilddrüsen eine davon vergrößert erscheint, kann das Vorliegen eines Adenoms angenommen werden. Dann ist es üblich, das Adenom zu entfernen, wobei die restlichen Drüsen belassen werden (Schnabel & Schönau, 2016). Sind alle 4 Nebenschilddrüsen vergrößert, muss von einer Hyperplasie ausgegangen werden. In einem solchen Fall können drei Nebenschilddrüsen komplett entfernt werden; von der letzten kann ein kleiner Rest zur Hormonproduktion belassen werden. Es ist möglich, diesen Rest in den M. brachioradialis zu transplantieren, damit er bei einem eventuellen erneuten Eingriff besser zugänglich ist (Max, 1978). Die Leitlinien empfehlen jedoch bei Hyperplasie die Entfernung aller Nebenschilddrüsen. Die partielle Autotransplantation in den Oberarm wird nur empfohlen, wenn eine Erkrankung vorliegt, bei der das kalziumsensitiver-Rezeptor (CaSR)-Gen nicht gestört ist (Schnabel & Schönau, 2016).

Da die PTX auch bei asymptomatischen Patienten die Progression der Erkrankung aufhält, die Lebensqualität verbessert und vermutlich das Risiko für Frakturen und ungünstige kardiovaskuläre Ereignisse senkt, sollte bei allen Patienten mit asymptomatischem pHPT die Operation durchgeführt werden. Diese Empfehlung gilt nicht für Patienten mit einem erhöhten perioperativen Risiko oder einer verminderten Lebenserwartung (J. X. Wu & Yeh, 2016).

Beim sHPT wird die zugrundeliegende Erkrankung therapiert (Moe & Drüeke, 2009).

Der NSHPT wird möglichst mit intravenösen Bisphosphonaten, welche das Serum-Kalzium senken, behandelt, um den Hypoparathyreoidismus nach einer Operation zu vermeiden (Roizen & Levine, 2012).

Liegt ein Nebenschilddrüsenkarzinom vor, ist es indiziert, zusätzlich zu der Entfernung der betroffenen Nebenschilddrüse die gleichseitige Schilddrüse, die darüber liegende infrahyoidale Muskulatur, sowie die Lymphabflussstationen zu resezieren (Callender & Udelsman, 2014).

Bei jeder Operation erfolgen intraoperative iPTH-Messungen (Irvin, Dembrow, & Prudhomme, 1991; Carling T, Udelsman R. Minimally invasive parathyroidectomy. In: Oertli & Udelsman, 2012); wenn möglich, erfolgt die Operation jeweils endoskopisch minimalinvasiv (Miccoli, Materazzi, Baggiani, & Miccoli, 2011).

Eine hyperkalzämische Krise wird laut Leitlinien mit Natriumchlorid (NaCl)-Infusion, Bisphosphonaten (Pamidronat) und Furosemid behandelt (Schnabel & Schönau, 2016).

1.2.7. Hyperparathyreoidismus, Vitamin D und Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen

Ein erhöhtes PTH stellt einen kardiovaskulären Risikofaktor dar. Eine Assoziation sowohl des pHPT, als auch des sHPT mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden (Anderson et al., 2011; Andersson, Rydberg, & Willenheimer, 2004; Hagstrom et al., 2009; G. Hedback & Oden, 1998; Jorde, Svartberg, & Sundsfjord, 2005; Kamycheva, Sundsfjord, & Jorde, 2004b; Ljunghall et al., 1991; Lundgren et al., 2001; Nilsson, Aberg, Rastad, & Lind, 1999; Ogard, Engholm, Almdal, & Vestergaard, 2004; Palmer et al., 1987; Perkovic et al., 2003; Rostand & Drueke, 1999; Saleh, Schirmer, Sundsfjord, & Jorde, 2003; Silverberg et al., 2009; Wallis, Penckofer, & Sizemore, 2008; Wolfe et al., 1999; Yu, Donnan, & Leese, 2011). So entwickeln 56 bis 80% der Patienten mit einem pHPT eine arterielle Hypertonie (G. M. Hedback & Oden, 2002). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass das PTH die Aldosteronproduktion in den Nebennieren direkt und durch Aktivierung des RAAS erhöht (Mazzocchi et al., 2001). Interessant ist, dass der PTH-Rezeptor in Herzendothel- und Gefäßmuskelzellen gefunden wurde (Usdin, Bonner, Harta, & Mezey, 1996).

Inwieweit jedoch das PTH ein vom Vitamin D-Spiegel unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist, wird kontrovers diskutiert (Anderson et al., 2010; Lee, O'Keefe, Bell, Hensrud, & Holick, 2008).

Eine physiologisch ausreichende Versorgung mit Vitamin D besteht bei Serum-Spiegeln zwischen 30 und 60 ng/ml. Der Zusammenhang zwischen der Unterversorgung mit Vitamin D und dem Vorliegen von kardiovaskulären Ereignissen (KVE) wurde in mehreren Studien beschrieben (Anderson et al., 2010; Artaza, Mehrotra, & Norris, 2009; Dobnig et al., 2008; Holick, 2007; Judd & Tangpricha, 2009; Lee et al., 2008; Wallis et al., 2008). So führt ein Vitamin D-Mangel zu arterieller Hypertonie (Giovannucci, Liu, Hollis, & Rimm, 2008), erhöht das Myokardinfarkt-Risiko und das Risiko eines metabolischen Syndroms, was einen entscheidenden Faktor bei der Entwicklung einer KHK darstellt (Judd & Tangpricha, 2009). Analysen aus der Health Professionals Follow-up Study ergaben ein 2.4-fach höheres Risiko für einen Myokardinfarkt, wenn ein Vitamin D-Mangel, definiert als Plasma-

25OH-Vitamin D von maximal 15 ng/ml, vorlag. Diese Studiendaten wurden bei 18225 Männern im Alter zwischen 40 und 75 Jahren erhoben (Giovannucci et al., 2008). Eine weitere Studie untersuchte über 3000 Männer und Frauen über einen Zeitraum von fast 8 Jahren. Dabei wurde bei Personen mit niedrigen Vitamin D-Werten eine verdoppelte kardiovaskuläre Mortalität und Gesamt-Sterberate festgestellt (Dobnig et al., 2008). 2012 ergab eine Metaanalyse des Copenhagener Universitätshospitals mit 10170 Probanden und einem Beobachtungszeitraum über 29 Jahre, dass die Mortalität bei hohem Vitamin D-Spiegel reduziert ist. Die Wahrscheinlichkeit, einen tödlichen Herzinfarkt zu erleiden war demnach bei Personen mit hohem Vitamin D-Spiegel um 81% geringer als bei Personen mit erniedrigtem Vitamin D-Spiegel (Brondum-Jacobsen, Benn, Jensen, & Nordestgaard, 2012).

1.3. Zusammenhang zwischen primärem Hyperaldosteronismus und Hyperparathyreoidismus

1.3.1. Primärer Hyperparathyreoidismus bei primärem Hyperaldosteronismus

Unterschiedliche endokrinologische Funktionsstörungen wurden mit dem PHA in Zusammenhang gebracht, unter anderem Phäochromozytom, Glucagonom, MEN1 und pHPT (Abe, Kubota, Noie, Kimura, & Makuuchi, 1999; Beckers et al., 1992; Barbarie, Emmett, & Breslau, 2005). 1980 wurden die ersten Fallberichte über das gemeinsame Auftreten von PHA und pHPT veröffentlicht (Barkan, Marilus, Winkelsberg, Yeshurun, & Blum, 1980; Fertig, Webley, & Lynn, 1980). Derzeit gibt es mehr und mehr Berichte über diesen Zusammenhang (Chau, Holmes, Melck, & Chan-Yan, 2015; DeCarlo & Agrawal, 2017; Honda et al., 2004; Molina-Ayala, Ramirez-Renteria, Manguilar-Leon, Paul-Gaytan, & Ferreira-Hermosillo, 2015; Sariakjali, Jamaspishvili, Evran, Sert, & Tetiker, 2015). Maniero et al. publizierten den Fall eines 68-jährigen Patienten, bei welchem ein PHA diagnostiziert wurde. Kurz nach der ADX wurde die Diagnose pHPT gestellt und der Patient unterzog sich einer PTX (Maniero et al., 2011). Petramala et al. berichteten von einer 25-jährigen Patientin mit schwerem PHA und pHPT, sowie Arrhythmien; sie erlitt einen Kreislaufstillstand aufgrund von Kammerflimmern und wurde reanimiert (Petramala et al., 2013). Eine retrospektive Analyse von 306 PHA-Patienten zeigte eine Prävalenz des pHPT von 2.6% (Concistre et al., 2015).

1.3.2. Sekundärer Hyperparathyreoidismus bei primärem Hyperaldosteronismus

Patienten mit PHA leiden nicht selten zusätzlich unter einem sHPT. Höhere iPTH-Werte bei PHA-Patienten verglichen mit Patienten mit EH wurden schon vor über 30 Jahren beschrieben (Resnick & Laragh, 1985). Aktuellere Studien bestätigten allesamt erhöhte iPTH-Konzentrationen bei Patienten mit PHA, selbst wenn ähnliche Vitamin D-Werte bestehen wie bei den Vergleichspersonen mit EH (Ceccoli et al., 2013; Jiang et al., 2015; Maniero et al., 2012; Pilz et al., 2012; E. Rossi et al., 1995). Eine populationsbasierte Studie aus Nordost-Deutschland belegte einen signifikanten Zusammenhang eines erhöhten ARQ mit hohen iPTH-Konzentrationen bei 3105 Studienteilnehmern (Fischer et al., 2014). Auch eine prospektive Querschnitts-Beobachtungsstudie beschrieb eine signifikante Assoziation zwischen Aldosteron, ARQ und iPTH-Konzentration, unabhängig von Vitamin D-Status, Phosphat-Spiegel, Kalzium, antihypertensiven Medikamenten, KHK, Herzinsuffizienz und Nierenfunktion (Tomaschitz et al., 2015).

Bei Patienten mit PHA aufgrund eines APAs zeigten Maniero et al. verglichen mit Patienten mit EH einen hoch signifikanten 31%igen Anstieg der Fälle von Hyperparathyreoidismus, unabhängig vom Vitamin D-Status. Dies ließ sie eine bidirektionale funktionelle Verbindung zwischen der Zona glomerulosa der Nebennieren und den Nebenschilddrüsen vermuten. Laut Maniero ist das PTH nur bei Patienten mit APA, nicht bei Patienten mit IAH erhöht. Dies kann eventuell durch die höheren Aldosteronwerte bei APA im Vergleich zu IAH erklärt werden oder könnte darauf hinweisen, dass ein Hyperparathyreoidismus eventuell eher mit einer Tumorentwicklung als mit PHA an sich assoziiert ist. In diesem Fall wäre das u.a. zur Auswahl der für die Nebennierenvenenblutentnahme in Frage kommenden Patienten interessant. (Maniero et al., 2012). Auch Rossi et al. postulierten, dass eine iPTH-Messung bei Patienten mit PHA zur Unterscheidung zwischen APA und IAH beitragen könnte, da sie bei 46 APA-Patienten im Vergleich zu 12 IAH-Patienten höhere iPTH-Werte fanden (G. P. Rossi et al., 2012). Andere Studien zeigten jedoch keinen Unterschied in der iPTH-Konzentration zwischen den PHA-Subtypen (Jiang et al., 2015; Riester et al., 2014).

Durch die Veränderungen im Kalzium- und Knochen-Stoffwechsel bei PHA wird der Zusammenhang mit dem Krankheitsbild des Hyperparathyreoidismus deutlich. Der genaue Mechanismus, durch welchen Aldosteron das PTH stimuliert, ist nicht bekannt, unter anderem wegen des Beobachtungscharakters der existierenden Studien, der variablen Ernährungs-Bedingungen, der Medikamenteneinnahme und der unvollständigen Beurteilung der Parameter des Kalzium-regulierenden Systems. Es wird vermutet, dass Aldosteron zu einem tubulären und fekalen Kalzium- und Magnesiumverlust führt (vgl. Tab. 2) (Rastegar, Agus, Connor, & Goldberg, 1972; E. Rossi et al., 1998). Die Hyperkalziurie dürfte bei PHA-Patienten durch den Aldosteronüberschuss zusammen mit einer erhöhten Salz-Retention entstehen. Dabei sinkt die Reabsorption von sowohl Kalzium als auch Natrium in den proximalen Tubuluszellen, wobei die Kalzium-Reabsorption an die transtubuläre Natrium-Aufnahme gekoppelt ist (Ceccoli et al., 2013; Friedman, 1998; Tomaschitz & Pilz, 2014). Auch der distale Tubulus kann zwar Kalzium reabsorbieren, bei überschießender Anforderung jedoch

wird die Absorptionskapazität rasch überschritten. Aldosteron kann auch indirekt, durch Steigerung des Natrium-Chlorid-Kotransports im distalen Nephron, zu einer verminderten Kalzium-Reabsorption führen (Adam, Koretsky, & Weiner, 1986). Eine prolongierte Hyperkalziurie, sowie eine ionisierte Hypokalziämie bei PHA könnten einen sekundären Anstieg des PTH und damit einen sHPT bewirken (Kamalov, Bhattacharya, & Weber, 2010; Maniero et al., 2012; Petramala et al., 2014).

Die Kalzium-Konzentrationen in Serum und Urin scheinen in verschiedenen Populationen heterogen: einige Studien beschrieben erniedrigte Serum-Kalzium-Spiegel bei PHA, bei manchen Studien war die Kalziumausscheidung über die Nieren bei PHA-Patienten erhöht oder es bestand ein nicht-signifikanter Trend dahingehend (Ceccoli et al., 2013; Petramala et al., 2014; Pilz et al., 2012; E. Rossi et al., 1995; Salcuni et al., 2012; Tomaschitz & Pilz, 2014). Pilz et al. verglichen 10 Patienten mit PHA mit 182 EH-Patienten und beschrieben signifikant niedrigere Serum-Kalzium-Konzentrationen bei PHA, mit einem nicht-signifikanten Trend zur Hyperkalziurie (Pilz et al., 2012). Maniero et al. berichteten, dass die PTH-Sekretion bei PHA im Vergleich zu EH bei ähnlichen Serum-Kalzium-Werten gesteigert ist und vermuteten eine Änderung der Kalziumsensitivität der Nebenschilddrüsenzellen bei PHA (Maniero et al., 2012).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass in humanen Nebenschilddrüsenzellen - sowohl in PTH produzierendem Adenomgewebe, als auch in gesundem Nebenschilddrüsen-Gewebe - der MR exprimiert wird. Dabei sind die MR hauptsächlich im Kern der Hauptzellen lokalisiert, was darauf hinweist, dass Aldosteron eine Rolle bei der Synthese und Sekretion von PTH spielt. In adenomatösem Nebenschilddrüsen-Gewebe wurden MR und AT II Typ 1-Rezeptoren mit einem 2- bis 4-fach gesteigerten Vorkommen identifiziert (J. M. Brown et al., 2014; Maniero et al., 2011). Dies zeigte auch eine experimentelle Studie von Lenzini et al., die an einer Kultur humaner Nebenschilddrüsenzellen feststellten, dass sowohl Aldosteron als auch Angiotensin II die PTH-Sekretion steigern, durch ihre Wirkung am MR bzw. AT II Typ 1-Rezeptor (Lenzini et al., 2019). So wie in Nebenschilddrüsenzellen der MR exprimiert wird, wurde in APA-Zellen die Expression von PTH/PTH-rP-Rezeptoren beschrieben, was wiederum die PTH-vermittelten Effekte auf die Aldosteron-produzierenden Zellen betont (Maniero et al., 2012).

Außerdem gibt es indirekte Mechanismen, die den Zusammenhang zwischen PHA und sHPT bedingen: bei einer aktuellen Studie erhöhte eine AT II-Infusion bei adipösen und übergewichtigen Patienten akut das iPTH, während die Gabe des kurzwirksamen ACE-Inhibitors Captopril die iPTH-Spiegel akut senkte (J. M. Brown et al., 2014). Eine Aldosteron-Infusion zeigte keinen zeitnahen Effekt auf das zirkulierende iPTH. Die Autoren schlussfolgerten, dass AT II die iPTH-Konzentration akut durch eine direkte Wirkung an den Nebenschilddrüsen steigert, während ein chronisch erhöhter Aldosteron-Spiegel einen Hyperparathyreoidismus induziert und Langzeiteffekte auf das PTH erzielt, durch genomische MR-abhängige Mechanismen.

Direkte Auswirkungen	Indirekte Auswirkungen
Tubulärer Kalziumverlust mit Hypokalziämie (ionisiert), welche zu einem sHPT führt	Angiotensin II: direkte Wirkung an Nebenschilddrüsenzellen
MR- und Angiotensin II- Typ 1- Rezeptoren auf Nebenschilddrüsenzellen: genomische Auswirkungen, Regulation von PTH-Synthese und -Sekretion	

Tab.2: Effekte von Aldosteron auf die Nebenschilddrüsen

Nach Therapie des PHA mittels ADX oder MR-Antagonisten sinken die iPTH-Werte signifikant auf Werte, die mit denen von Patienten mit EH vergleichbar sind (Maniero et al., 2012; E. Rossi et al., 1995; Salcuni et al., 2012). Einige Studien zeigten einen Anstieg des Serum-Kalziums nach Therapie (Kabadi, 1995; Pilz et al., 2012).

Ceccoli et al. zeigten bei 116 PHA-Patienten (46 mit APA, 70 mit IAH) im Vergleich zu 110 EH-Patienten einen Anstieg der iPTH-Konzentration und der Kalziumausscheidung im Urin, während Serum-Kalzium- und Vitamin D-Konzentration sanken. Der iPTH-Anstieg, auffälliger bei Patienten mit APA als bei denen mit IAH, war nach angemessener Therapie des Aldosteron-Exzesses reversibel. Auch eine Reduktion der Urin-Kalziumausscheidung durch spezifische Behandlung des PHA wurde beschrieben. Dies bestärkt die Hypothese, dass ein sHPT bei PHA durch den Aldosteronüberschuss und die Hypokalziämie bedingt ist und dass der Hyperaldosteronismus bei diesen Patienten die Hauptursache der Hyperkalziurie ist (Ceccoli et al., 2013; vgl. auch Maniero et al., 2012).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen PTH und Aldosteron konnte auch in einer Studie mit 5668 Patienten gezeigt werden. Dabei war die Einnahme von RAAS-Inhibitoren mit niedrigeren iPTH-Werten assoziiert (J. Brown et al., 2015). Auch Rossi et al. fanden bei PHA-Patienten nach einem Monat Behandlung mit dem MR-Blocker Spironolakton 100 mg/d gesteigerte Serum-Kalzium-Werte (ionisiert) und abgesunkene iPTH-Konzentrationen (E. Rossi et al., 1995).

Pilz et al. verglichen den Effekt einer MR-Blockade und der ADX auf die iPTH-Konzentration bei Patienten mit PHA. Demnach gehen sowohl ADX, als auch die Behandlung mit MR-Blockern mit einer Abnahme von iPTH und arteriellem Blutdruck einher. Dies geschieht unabhängig vom Vitamin D-Status (Pilz et al., 2009).

Eine randomisierte, Plazebo-kontrollierte, interventionelle Studie an relativ gesunden Probanden mit normalen Aldosteron-Spiegeln stellte sechs Wochen nach Beginn der Behandlung mit dem MR-Antagonisten Spironolakton ein relatives Absinken der iPTH-Werte im Vergleich zu der Plazebo-Gruppe fest (J. M. Brown et al., 2014). Auch die Studie von Lenzini et al. zeigte, dass die Inhibition von Angiotensin II mittels Captopril zu einem Absinken der iPTH-Spiegel führt, sowohl bei Patienten mit EH als auch bei Patienten mit APA nach Adrenalektomie (Lenzini et al., 2019). Interessanterweise

hatte Captopril jedoch keinen Effekt auf die erhöhten iPTH-Werte der PHA-Patienten, was darauf zurück geführt werden könnte, dass die Nebenschilddrüsen eventuell ihre Fähigkeit verlieren, auf eine akute Angiotensin II-Inhibition zu reagieren, wenn neben dem Hyperparathyreoidismus ein Hyperaldosteronismus besteht.

Neben erhöhten iPTH-Spiegeln berichteten Salcuni et al. von einer niedrigeren Knochendichte und einer erhöhten Frakturrate bei PHA. In dieser Studie waren Osteoporose und Wirbelkörperfrakturen bei 11 PHA-Patienten häufiger als bei 15 Studienteilnehmern ohne PHA. Nach Beginn der PHA-Therapie beobachteten die Autoren einen signifikanten Anstieg der Knochendichte (Salcuni et al., 2012). Auch in einer Studie mit 40 PHA-Patienten wurde eine signifikante Besserung der Z-Werte an der lumbalen Wirbelsäule, am Oberschenkelhals und am Becken 18-36 Monate nach Therapie des PHA festgestellt (Ceccoli et al., 2013). Dazu passt auch, dass bei Aldosteron-Salz-behandelten Ratten durch die gleichzeitige Behandlung mit Hydrochlorothiazid und Spironolaktone eine erhaltene Knochenintaktheit festgestellt wurde (Runyan et al., 2005) und auf Osteozyten, Osteoblasten und Osteoklasten MRs identifiziert wurden (Beavan, Horner, Bord, Ireland, & Compston, 2001). Genomweite Assoziationsstudien fanden Gene des Aldosteron-Signalwegs (NR3C2 oder MR, PIK3R1, PRKCH und SCNN1B) in den Knochenstoffwechsel involviert (Gupta et al., 2011). Folglich könnte der Knochenmetabolismus direkt durch Aldosteron-MR-vermittelte Effekte auf die Knochenzellen und indirekt durch PTH und eine gesteigerte Knochenresorption beeinflusst sein. Dem entsprechend war auch unter anderen Bedingungen mit erhöhten Aldosteronwerten, zum Beispiel bei sekundärem Hyperaldosteronismus bei chronischer Herzinsuffizienz, der Einsatz von MR-Antagonisten mit einem reduzierten Frakturrisiko assoziiert (Carbone et al., 2008). Wie bei chronischer Herzinsuffizienz findet man auch bei Patienten mit sogenannter „low-renin“-Hypertonie und PHA häufig Hyperkalziurie, Hypokalziämie und einen sHPT mit nachfolgender intrazellulärer Kalziumüberladung (Resnick, Muller, & Laragh, 1986). Kalzium-Aufnahme und Blockade des Kalzium-Kanals könnten die Aldosteron/PTH-gesteuerte Kaskade des intrazellulären Kalziumüberschusses und den daraus folgenden Organschaden abmildern (Bhattacharya et al., 2009).

1.3.3. Aldosteronsekretion bei primärem Hyperparathyreoidismus

Ein pHPT wird bei unselektierten Hypertonikern bei weniger als 0.01% festgestellt. Dagegen entwickeln 56-80% der Patienten mit pHPT eine arterielle Hypertension (G. M. Hedback & Oden, 2002). Diese Patienten leiden an einem erhöhten Risiko für KVE und an einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität: Diabetes, Hyperlipidämie, Arrhythmien, KHK, Kalzifikationen, LVH und endotheliale Dysfunktion sind bei Patienten mit pHPT häufig (G. Hedback & Oden, 1998; Letizia et al., 2005; Lind, Ridefelt, Rastad, Akerstrom, & Ljunghall, 1994; Nilsson, Aberg, Rastad, & Lind, 2000; Nilsson, Yin, Lundgren, Rastad, & Ekblom, 2002; Vestergaard et al., 2003; Yu et al., 2011).

Eine Beobachtungsstudie mit 134 Patienten mit pHPT ermittelte eine positive Korrelation zwischen den präoperativen Aldosteron- und iPTH-Werten. Weiterhin war ein iPTH-Wert von >100 ng/l ein unabhängiger Prädiktor für erhöhte Aldosteronwerte, wobei ein stärkerer Zusammenhang bei Patienten

beschrieben wurde, die keine antihypertensiven Medikamente einnahmen. Drei Monate nach PTX war keine Korrelation zwischen Aldosteron- und iPTH-Werten mehr erkennbar (Brunaud et al., 2009). Auch in einer Studie mit 16 Patienten mit pHPT korrelierten präoperative Aldosteron-Spiegel und Plasma-Renin-Aktivität (PRA) positiv mit dem iPTH-Wert. Die PTX brachte niedrigere basale und stimulierte Aldosteron- und PRA-Werte hervor (Kovacs et al., 1998). Dieser Zusammenhang der Hormonspiegel wurde auch in anderen Studien bestätigt (Jespersen, Randlov, Abrahamsen, Fogh-Andersen, & Kanstrup, 1997; Pacifici et al., 1987; Salahudeen et al., 1989; Sariakjali et al., 2015; Sotornik et al., 1993). Außerdem fielen nach PTX beim pHPT, sowie nach Nierentransplantation beim sHPT infolge von Niereninsuffizienz, der Blutdruck und die kardiovaskuläre Morbidität signifikant ab (Andersson et al., 2004; Garcia de la Torre, Wass, & Turner, 2003; Maniero et al., 2011; Piovesan et al., 1999; Rosa et al., 2011; Rubin, Maurer, McMahon, Bilezikian, & Silverberg, 2005; Stefenelli, Abela, Frank, Koller-Strametz, & Niederle, 1997; Wolfe et al., 1999). Beispielsweise zeigte eine Studie bei 44 Patienten mit pHPT, im Vergleich zu 46 Kontrollpersonen, eine erhöhte Steifigkeit der Arterien, gemessen durch Pulswellengeschwindigkeit (Rosa et al., 2011). Sechs Monate nach PTX waren sowohl die Arteriensteifigkeit als auch der systolische Blutdruck reduziert. Erhöhte Aldosteronspiegel könnten bei Patienten mit pHPT zu einem erhöhten Risiko für arterielle Hypertonie und kardiovaskuläre Folgeerkrankungen führen (Pilz, Tomaschitz, Marz, Cavalier, & Ritz, 2010; Tomaschitz, Kienreich, Fahrleitner-Pammer, Amrein, & Pilz, 2011) (s. Abb. 4). Die niedrigeren Blutdruckwerte und kardiovaskulär protektiven Effekte nach PTX könnten das Ergebnis einer erniedrigten Aktivität des RAAS sein, welche auf den PTH-Abfall folgt (Pilz et al., 2012).

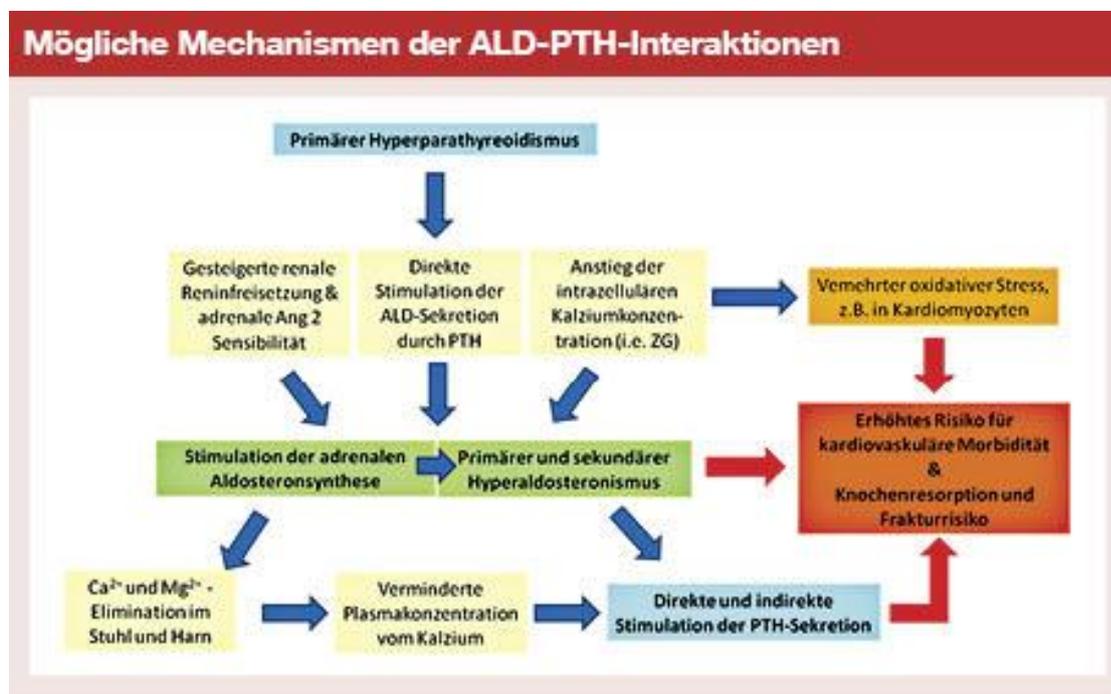


Abbildung: Gegenwärtig sind die Mechanismen der Aldosteron-PTH-Interaktionen nur unzureichend nachvollziehbar. Mögliche Mechanismen werden in dieser Abbildung dargestellt. Abkürzungen: Ang 2 = Angiotensin 2; ALD = Aldosteron; PTH = Parathormon; ZG = Zona glomerulosa der Nebennierenrinde.

Abb. 4: mögliche PTH-Aldosteron-Interaktionen (Tomaschitz et al., 2011)

Die Studie „Effects of Eplerenone in Patients with pHPT (EPATH)“ untersuchte bei Patienten mit pHPT den Effekt vom MR-Antagonist Eplerenon auf die iPTH-Werte, das kardiovaskuläre Risiko und die Knochendichte. Die Behandlung mit Eplerenon hatte dabei im Vergleich zur Plazebo-Gabe keinen Effekt auf die zirkulierende iPTH-Konzentration, sowie auf die Knochendichte. Sie bewirkte jedoch eine signifikante Senkung des Blutdruckes (Tomaschitz et al., 2016).

Wie Tomaschitz et al. berichten, erhöht PTH die Aldosteronwerte pathophysiologisch direkt und indirekt (Tomaschitz et al., 2012) (vgl. Tab. 3).

Direkte Auswirkungen	Indirekte Auswirkungen
Binden des PTH/PTH-rP-Rezeptors mit Fördern des Kalziumeinstroms in Zellen der Zona glomerulosa, Stimulation der Proliferation adrenokortikaler Zellen	Gesteigerte Konzentration und Erhöhung des sekretorischen Effekts von Angiotensin II
Aktivierung von Kalzium-Kanälen	Stimulation der Reninausschüttung
Interaktion mit dem ACTH-Rezeptor	

Tab.3: Effekte von PTH auf die Nebenniere

Bei einer Studie mit gesunden Freiwilligen führte eine PTH-Infusion zu erhöhten Tetrahydroaldosteron-Werten im Blut und zu erhöhten Blutdruck-Werten (Hulter, Melby, Peterson, & Cooke, 1986). Tetrahydroaldosteron stellt neben Aldosteron-18-Glucuronid die übliche Ausscheidungsform des Aldosterons im Urin dar. PTH stimuliert direkt die Sekretion von Aldosteron in den Nebennierenzellen (Isales, Barrett, Brines, Bollag, & Rasmussen, 1991; Mazzocchi et al., 2001). Das Binden an den PTH/PTH-rP-Rezeptor bewirkt dabei einen Kalziumeinstrom in die Zellen der Zona glomerulosa, führt zur Aktivierung der Adenylatzyklase/cAMP-abhängigen Proteinkinase, der Phospholipase C/Protein-Kinase C- und cAMP-abhängigen Signalkaskade (Hulter et al., 1986; Mazzocchi et al., 2001; Olgaard et al., 1994; Urena et al., 1993). Die Aktivierung von Kalziumkanälen vermittelt PTH-abhängig den Kalziumeinstrom (Deicher et al., 2005; Miyauchi et al., 2000). Da die Plasma-Kortisol-Spiegel nach PTH-Infusion erhöht waren, vermuteten Hulter et al., dass eventuell ein vorübergehender Anstieg des ACTH die Sekretion von adrenalen Steroidhormonen steigern könnte (vgl. auch Hulter et al., 1986; Rafferty, Zanelli, Rosenblatt, & Schulster, 1983). In einer Studie mit gesunden Erwachsenen führte eine PTH-Infusion zu einem Anstieg des AT II (Grant, Mandel, Brown, Williams, & Seely, 1992). Weiterhin wurde gezeigt, dass PTH den sekretorischen Effekt von AT II auf Aldosteron fördert (Fallo et al., 1989). Außerdem stimuliert PTH die Reninfreisetzung, was zu einer Steigerung der Aldosteron-Sekretion führt (Helwig, Musso, Judes, & Nickols, 1991; Saussine et al., 1993).

1.3.4. Bidirektionale Interaktion zwischen Aldosteron und PTH mit gesteigertem kardiovaskulärem Risiko

PTH spielt bei der Pathogenese des kardialen Remodellings eine wichtige Rolle und stellt einen unabhängigen Risikofaktor für Hypertension, KVE und Mortalität dar (Deo et al., 2011; Hagstrom et al., 2009; Mateus-Hamdan et al., 2013; Pilz, Tomaschitz, Drechsler, et al., 2010; Rutledge et al., 2013; van Ballegooijen et al., 2013). Sogar eine minimale PTH-Erhöhung ist mit einer höheren kardiovaskulären Mortalität, fatalen und nicht-fatalen KVE sowie mit Niereninsuffizienz und Nierensteinen assoziiert (Yu et al., 2011). PTH-Rezeptoren wurden auf Endothelzellen, glatten Gefäßmuskelzellen und Kardiomyozyten identifiziert (Monego et al., 2009). Das Binden von PTH bewirkt einen intrazellulären Kalziumüberschuss, oxidativen Stress und die Nekrose von Kardiomyozyten (Yusuf, Khan, Cheema, Bhattacharya, & Weber, 2012). Andererseits sind auch hohe Aldosteronwerte mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert (Catena et al., 2008; Reincke et al., 2012).

PTH hat einen Effekt auf die Nebennieren, indem es an den PTH-Rezeptor Typ 1 in normalen Zellen der Nebennierenrinde sowie in APA-Zellen bindet (Maniero et al., 2012). Dies führt zur Stimulation der adrenokortikalen Zellproliferation. Ein Hyperaldosteronismus bewirkt dann eine Kalziurie mit Hypokalziämie und begleitendem sHPT. Aldosteron bindet an den MR in PTH-sezernierenden Adenomzellen und im Kern der Nebenschilddrüsenzellen, was zur Regulation der PTH-Synthese und -Sekretion beiträgt.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass eine klinisch relevante Interaktion zwischen Aldosteron und PTH besteht, die vermutlich das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit PHA potenziert. Die Mechanismen dabei sind nicht notwendigerweise denen ähnlich, welche PTH bei sekundärem Hyperaldosteronismus, z.B. bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, erhöhen (vgl. auch Tomaschitz et al., 2015; Tomaschitz et al., 2012). Doch auch für die große Anzahl dieser Patienten mit einem sekundären Hyperaldosteronismus könnte die bidirektionale Verbindung zwischen adrenokortikaler Zona glomerulosa und Nebenschilddrüsen relevant sein.

2. Zielsetzung der Arbeit

Es ist die Hypothese dieser Arbeit, dass eine bidirektionelle Beziehung zwischen der Aldosteron- und der PTH-Sekretion besteht, welche bei Patienten mit PHA zu einer unterschiedlich ausgeprägten Störung der PTH- und Kalziumhomeostase führt.

Zielsetzung der Arbeit ist es, Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen den beiden Erkrankungen PHA und Hyperparathyreoidismus zu erlangen.

Dazu wurden verschiedene Daten erhoben und ausgewertet. So soll die Prävalenz des pHPT und des sHPT in einer großen Anzahl an Patienten mit PHA aus dem Deutschen Conn-Register bestimmt werden. Außerdem werden die Änderungen der Kalzium-, Phosphat-, iPTH-, 25OH-Vitamin D-Konzentrationen und anderer Werte nach Behandlung des PHA fokussiert. Des Weiteren wird die kardiovaskuläre Morbidität bei Patienten mit PHA und bei Patienten mit sowohl PHA als auch pHPT untersucht.

3. Patienten, Methoden und Definitionen

3.1. Studienpopulation

3.1.1. Deutsches Conn-Register

Das Deutsche Conn-Register wurde 2006 in München gegründet, auf Veranlassung der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) sowie des Deutschen Nebennierennetzwerkes GANIMED (German Adrenal Network: Improving Medical research and EDucation). Es handelt sich dabei um eine Datenbank, welche retrospektiv und prospektiv alle Patienten mit PHA erfasst, die in den teilnehmenden Zentren ab 1990 behandelt wurden und werden. Einschlusskriterium ist das Vorliegen eines PHA, Ausschlusskriterium sind andere sekundäre Hypertonieursachen (Schirpenbach et al., 2009). Derzeit sind elf Zentren am Conn-Register beteiligt: Charité Berlin, Endokrinologikum Berlin, Ruhr-Universität Bochum, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München (Med. Klinik Ziemsenstraße), Universitätsklinikum Freiburg, Universitätsklinikum Würzburg, Universitätsklinikum Mainz, Universitätsklinikum Düsseldorf, Universitätsklinikum Dresden, Endokrinologisches Zentrum Hamburg und Universitätsklinikum Warschau. Genauere Informationen können der website www.conn-register.de entnommen werden.

Retrospektiv wurden für das Conn-Register aus Datenbanken, in welchen unter anderem Arztbriefe und Radiologiebefunde archiviert waren, sowie aus Krankenblattarchiven diejenigen Patienten identifiziert, die aufgrund der Diagnose eines PHA behandelt worden waren. Die für das Conn-Register relevanten Daten, wie Patienten-Angaben, klinische und laborchemische Untersuchungsergebnisse, Vorerkrankungen, diagnostisches und therapeutisches Vorgehen, wurden pseudonymisiert in eine Access-Datenbank aufgenommen. Eine einheitliche elektronische Dateneingabemaske lag in den teilnehmenden Zentren vor. Für die prospektiven Patienten werden alle Ergebnisse der Vorstellungen am jeweiligen Zentrum wiederum über die einheitliche elektronische Dateneingabemaske durch geschulte Mitarbeiter direkt in das Conn-Register aufgenommen.

Die Diagnosestellung eines PHA erfolgte definitionsgemäß anhand eines erhöhten ARQ, sowie anhand von weiteren Kriterien wie Funktionstests und dem Ansprechen auf eine Therapie. Diese Diagnosekriterien wurden in den teilnehmenden Zentren nicht vereinheitlicht (siehe beispielhaft für drei Zentren Tab. 4).

Zentrum	Jahr der Einrichtung elektronischer Patientenarchive	Diagnosekriterien (zentrumsspezifisch) für das Vorliegen eines Conn-Syndroms	Zahl der Patienten	Blutdruck systolisch in mmHg bei Erstuntersuchung (Median und 25.;75. Perzentile)	Anzahl an Antihypertensiva (Median und 25.;75. Perzentile)	Anteil (%) hypokaliämischer Patienten (Kalium <3.5mmol/l)	Anzahl (%) adrenaletomierter Patienten
Charité Berlin	1994	1+2+3,2+3+4/5	114	144 (128;156)	1.0 (0.8;2.0)	73%	45%
Klinikum der LMU München	1994	1+2, 1+3, 1+2+4/5	313	149 (132;164)	2.0 (1.0;3.0)	82%	46%
Universitätsklinikum Würzburg	1999	1+2+3	76	130 (120;145)	2.0 (1.0;4.0)	85%	66%

Tab. 4: Patientencharakteristika nach Zentren (Stand: April 2014) (Diagnosekriterien: 1: pathologischer ARQ; 2: Serum-Aldosteron > mittlerer Normbereich; 3: pathologischer Bestätigungstest (Kochsalzbelastungstest, Lasix-Renin-Test, Fludrokortisonstest); 4: Blutdruckabfall nach ADX; 5: Blutdruckabfall unter Behandlung mit einem MR-Antagonisten)

Das Deutsche Conn-Register ist entsprechend der klinischen Präsentation des Patienten aufgebaut. Der erste Registereintrag erfolgt bei der stationären Subtyppdifferenzierung mittels NNVK. Zur Beurteilung des Gesundheitszustandes des Patienten erfolgt dabei eine umfangreiche Labordiagnostik sowie eine Reihe apparativer Untersuchungen. Dazu zählen beispielsweise eine 24-Stunden-Blutdruck- und EKG-Messung, ein Herzultraschall und die Schilddrüsenonografie. Ein Jahr danach erfolgt der zweite Registereintrag des Patienten, wobei der Großteil der Untersuchungen der Erstvorstellung wiederholt wird. Die folgenden Registereinträge erfolgen in einjährigen Abständen.

Für die hier vorliegenden Auswertungen wurden die Daten der Erstvorstellung des Patienten zur Diagnosesicherung und der Nachuntersuchung ein Jahr nach Erstvorstellung bezogen. Es wurden Patienten aus der Charité Berlin, dem Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München und dem Universitätsklinikum Würzburg berücksichtigt. Dabei wurden die im Conn-Register dokumentierten Daten, sowie Details aus Arztbriefen verwendet. Außerdem wurden Nachmessungen von fehlenden Werten, insbesondere im Urin, an aufbewahrttem Material vorgenommen.

3.1.2. Diagnosekriterien des Conn-Syndroms

Die Diagnose des PHA wurde anhand etablierter Kriterien gestellt (Fischer et al., 2013; Fischer, Beuschlein, Bidlingmaier, & Reincke, 2011; Fischer et al., 2012; Funder et al., 2008; Hanslik et al., 2015). Zusammengefasst hatten die Patienten einen arteriellen Hypertonus, einen erhöhten ARQ und einen pathologischen Bestätigungstest. Als solcher galt ein Kochsalzbelastungstest oder die Stimulation mit Furosemid (Fischer et al., 2011; Reincke et al., 2009; Schirpenbach et al., 2009). Während des diagnostischen Vorgehens nahmen die Patienten, soweit möglich, keine antihypertensive Medikation ein. Das Absetzen der Medikamente vor dem Screening wurde entsprechend der Leitlinien durchgeführt. Dabei wurden Betablocker, zentrale Alpha2-Agonisten, ACE-Inhibitoren, Angiotensinrezeptor-Blocker und Diuretika für mindestens eine Woche und MR-Antagonisten für mindestens vier Wochen pausiert. Wenn der Blutdruck eine antihypertensive Medikation notwendig machte, wurden vorzugsweise der Kalziumkanal-Blocker Verapamil (maximale Dosis 240 mg zweimal täglich) und der alpha-Adrenozeptor-Blocker Doxazosin (maximale Dosis 16 mg pro Tag) gegeben. Die Subtyp-Differenzierung wurde durch eine selektive Nebennierenvenen-Blutentnahme durchgeführt (Betz et al., 2011; Vonend et al., 2011). Dabei wurden ein Selektivitätsindex von ≥ 2 (Nebennierenvenenkortisol zu peripherem Kortisol) und ein Lateralisationsindex von ≥ 4 für die Diagnose einer unilateralen Aldosteronüberproduktion benutzt. Behandlungsunterlagen wurden analysiert, um demographische Daten, Laborwerte, Bildgebung der Nebennieren und die Ergebnisse des NNVKs zu erhalten. Die Dauer der Hypertonie und der Medikation wurde berechnet. Ein Jahr nach Beginn der Therapie des PHA wurden die Patienten reevaluiert.

3.2. Methoden zum Prüfen des Zusammenhangs zwischen Primärem Hyperaldosteronismus und Hyperparathyreoidismus

Um den Zusammenhang zwischen PHA und Hyperparathyreoidismus zu prüfen, wurde ein zweischrittiges Vorgehen gewählt.

3.2.1. Prävalenz des Hyperparathyreoidismus im Conn-Register

Die Daten aus dem Deutschen Conn-Register wurden genutzt, um die Prävalenz der klinischen Diagnose eines Hyperparathyreoidismus zu bestimmen, welche in der Diagnoseliste aufgeführt ist. 503 Patienten mit PHA wurden eingeschlossen (296 retrospektiv nach Beginn der spezifischen PHA-Therapie, 207 Patienten prospektiv). Die Patienten dieser Kohorte wurden von ihren behandelnden Ärzten nicht systematisch nach dem Vorliegen eines Hyperparathyreoidismus gescreent, die Bestimmung des Serum-Kalziums war jedoch bei der Mehrzahl der Patienten Teil der Routine-Laboruntersuchungen.

3.2.2. Messungen bei prospektiven Patienten

Bei 141 Patienten mit neu diagnostiziertem PHA wurde, beginnend im Jahr 2008, zum Zeitpunkt der Diagnose des PHA iPTH, Serum-Kalzium und -Phosphat gemessen, um systematisch nach Änderungen im Kalziummetabolismus zu screenen. Bei 125 dieser 141 Patienten wurde eine Subtyp-Differentierung vorgenommen. Dabei wurde bei 55 Patienten ein IAH diagnostiziert, wobei bei 27 Patienten davon 12 Monate nach Therapiebeginn mit einem MR-Blocker eine Nachuntersuchung erfolgte. Bei 70 Patienten wurde ein APA diagnostiziert. Dabei erfolgte bei 33 eine Operation und 12 Monate nach ADX eine Nachuntersuchung.

Zum Zeitpunkt der Diagnose und ein Jahr nach der unilateralen ADX wurden die 24-Stunden-Urin-Proben von den 33 APA-Patienten, die operiert und 12 Monate später nachuntersucht wurden, bezüglich Kalzium und Phosphat analysiert. Alle Proben wurden in einem Durchgang gemessen.

3.3. Diagnostische Kriterien des primären und sekundären Hyperparathyreoidismus

Ein pHPT wurde bei iPTH-Werten >65.0 pg/mL mit Albumin-korrigiertem Kalzium >2.6 mmol/L diagnostiziert. Bei betroffenen Patienten wurde eine Sonographie der Nebenschilddrüsen durchgeführt, um ein eventuell vorhandenes Nebenschilddrüsen-Adenom zu identifizieren. Ein sHPT wurde bei iPTH-Werten >65.0 pg/mL mit Albumin-korrigiertem Kalzium im niedrig-normalen oder niedrigen Bereich diagnostiziert.

Eine Niereninsuffizienz lag definitionsgemäß bei einer GFR <60 ml/min/1.73m² vor.

3.4. Definition von kardiovaskulären Ereignissen

Das Vorkommen von KVE zum Zeitpunkt der Erstvorstellung, wie sie von den Patienten berichtet wurden oder von den behandelnden Ärzten beschrieben wurden, wurde in der Datenbank des Conn-Registers dokumentiert. Zu den KVE wurden Vorhofflimmern, akutes Koronarsyndrom (AKS), bestehend aus Myokardinfarkt und instabiler Angina pectoris (AP), KHK, Herzinsuffizienz, Apoplex, transiente ischämische Attacke (TIA) und zerebrovaskuläre Stenose gezählt (vgl. Anderson et al.,

2011; Mulatero et al., 2013; Savard et al., 2013; Tomaschitz, Pilz, Ritz, Meinitzer, et al., 2010). Nach ICD-10-GM-2021 werden die kardiovaskulären Ereignisse wie folgt verschlüsselt: Vorhofflimmern I48.-, Myokardinfarkt I21.-, AP I20.-, KHK I25.-, Herzinsuffizienz I50.-, Apoplex I64.-, TIA G45.-, zerebrovaskuläre Stenose I66.-. Die kumulative kardiovaskuläre Morbidität wurde definiert als die Summe aus Vorhofflimmern, KHK, Herzinsuffizienz, Apoplex, TIA und zerebrovaskulärer Stenose. Erkrankungen des peripheren kardiovaskulären Systems beinhalteten periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK, I70.2-) und tiefe Venenthrombose (I80.2-). Nur einzelne, unabhängige Ereignisse wurden in der Datenbank dokumentiert.

3.5. Analytische Methoden

Vor 2006 wurde Aldosteron gemessen, indem man entweder ein kommerzielles Radioimmunoassay (RIA) (Maia Adaltis Italia S.p.a., Casalecchio di Reno, Italien und Coat-a-Count, Siemens, Los Angeles, CA, USA) oder ein Chemilumineszenz-Immunoassay (Nichols Advantage, Nichols Institute, San Clemente, CA, USA) durchführte. Seit 2006 werden alle Plasma-Aldosteron-Messungen mit dem Coat-a-Count-RIA (Biermann DPC, Bad Nauheim, Deutschland) durchgeführt. Seit 2007 wird die Konzentration an aktivem Renin in München mit dem Diasorin-Assay (Liaison, Saluggia, Italien) und in Berlin mit dem Cisbio-Assay (Berlin, Deutschland) gemessen; davor wurde Renin als Renin-Aktivität mit dem Maia Adaltis Italia-Assay (Casalecchio di Reno, Italien) gemessen. Bei vorliegender Arbeit betrug der respektive Variationskoeffizient bei und zwischen den Assays unter 9.0% und 12.0% für Aldosteron und unter 5.6% und 12.2% für Renin.

iPTH wurde im Serum durch ein Elektrochemilumineszenzimmunoassay (ECLIA) mit dem PTH STAT Test (Cobas® Integra, Roche, Mannheim, Deutschland) ermittelt. Die Messung des 25OH-Vitamin D's erfolgte mithilfe des IDS iSYS kit (Immunodiagnostic Systems GmbH, Frankfurt/Main, Deutschland). Serum- und Urin-Kalzium wurden mittels CA Test gemessen, Serum- und Urin-Phosphat, indem das Phosphate (Inorganic) vers.2, all Cobas® Integra (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) verwendet wurde. Alle anderen biochemischen Variablen wurden in Plasma oder Serum im Münchner Zentrallabor unter Standardmethoden gemessen.

3.6. Statistik und Ethik

Wenn nicht anders angemerkt, werden die Ergebnisse als Median mit 25.-75. Perzentile angegeben. Daten von zwei oder mehreren Gruppen wurden unter Nutzung des Mann-Whitney U-Tests verglichen. Für gepaarte Stichproben, das heißt für die Detektion der Änderung der Werte zwischen der Erstuntersuchung und der Folgeuntersuchung, wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Um Häufigkeitsverteilungen zu vergleichen, wurde der χ^2 -Test eingesetzt. Das in vorliegender Arbeit angenommene Signifikanzniveau liegt bei $p < 0.05$. Die statistische Analyse erfolgte mithilfe einer Standard-Statistik-Software (SPSS Statistics 22, IBM USA). Das Deutsche Conn-Register wurde von den lokalen Ethik-Kommissionen der teilnehmenden Zentren genehmigt. Eine schriftliche Einverständniserklärung liegt von allen darin aufgenommenen Patienten vor.

4. Ergebnisse

4.1. Allgemeines

Insgesamt wurden 503 Patienten von den Zentren in München (n=313), Würzburg (n=76) und Berlin (n=114) analysiert, bei denen zwischen Januar 1995 und März 2014 ein PHA diagnostiziert wurde. Darunter waren 296, deren Krankengeschichte und Daten im Nachhinein in das Conn-Register aufgenommen wurden (retrospektiv); 207 Patienten durchliefen die Diagnosestellung und Behandlung entsprechend des Aufbaus des Connregisters, sodass die Daten von diesen Patienten vollständig vorliegen (prospektiv).

4.2. Prävalenz des primären Hyperparathyreoidismus im Deutschen Conn-Register

Sechs in die Studie eingeschlossene Patienten hatten einen pHPT (vgl. Abb. 5). Drei davon wurden prospektiv, drei retrospektiv erfasst (s. oben). Bei drei der sechs Patienten wurde eine PHA-Subtypdifferenzierung durchgeführt. Zweien wurde ein APA und einem eine IAH diagnostiziert, bei den verbliebenen drei Patienten liegt keine Subtypdifferenzierung des PHA vor.

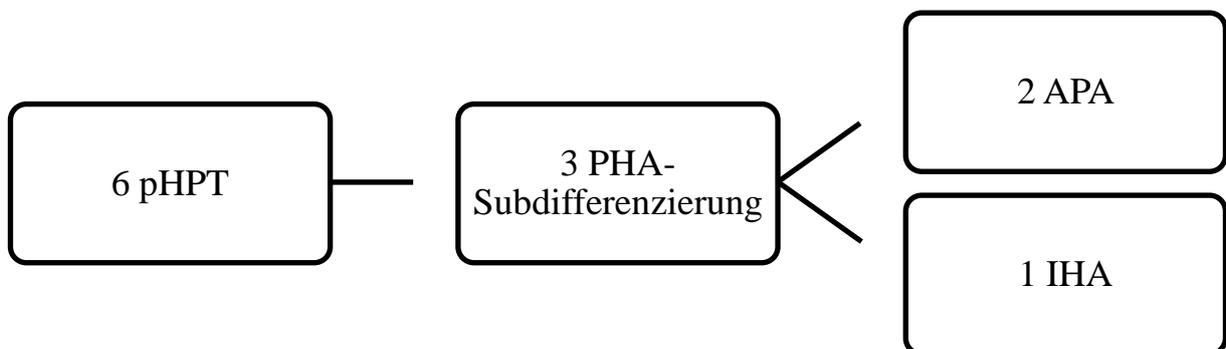


Abb. 5: Baumdiagramm zur Subtypdifferenzierung der 6 Patienten mit pHPT

Bei drei der sechs Patienten wurde die Diagnose des pHPT nach der Diagnose des PHA gestellt, wobei 3 Monate, 2 und 7 Jahre dazwischenlagen (vgl. Tab. 5). Ein Patient erhielt die Diagnose des pHPT zur selben Zeit wie die Diagnose des PHA. Bei den übrigen zwei Patienten lag die Diagnose des pHPT zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des PHA bereits vor (seit 8 Monaten bzw. 1 Jahr). Abb. 6 zeigt den zeitlichen Verlauf zwischen der Diagnosestellung des PHA und der Diagnosestellung des pHPT. Die Patienten litten seit 10 bis 41 Jahren an arterieller Hypertonie, das Alter bei Diagnosestellung des PHA betrug zwischen 47 und 73 Jahren. Zwei der betroffenen Patienten hatten ein APA, ein Patient hatte ein IAH und bei drei Patienten fand keine Subtyppdifferenzierung statt. Die zwei Patienten mit APA wurden adrenaletomiert.

Alle sechs Patienten mit pHPT wurden parathyreoidektomiert; histopathologisch zeigte sich in allen Fällen ein einzelnes Adenom. Postoperativ normalisierten sich die Serum-Kalzium- und iPTH-Werte. Bei drei Patienten war eine LVH zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des PHA bekannt, bei drei Patienten eine Insuffizienz der Trikuspidal-, Mitral- oder Aortenklappe. Ein Patient hatte eine diastolische Herzinsuffizienz, ein Patient einen AV-Block, einer eine AP, einer ein thorakales Aortenaneurysma und einer eine TIA in der Vorgeschichte. Nur einer der sechs Patienten mit pHPT gab keine bekannte KVE an.

Patient (m/w)	Alter bei Diagnose PHA	Dauer der Hypertonie vor Diagnose PHA (Jahre)	RR sys/dias (bei Diagnose PHA) in mmHg	Subtyp PHA	ADX (j/n)	RR sys/dias (nach ADX/Spiro) in mmHg	Datum Diagnose pHPT	PTX (j/n)	RR sys/dias (nach PTX) in mmHg
Pat.1 (m)	63 (04/04)	13	163/84	APA	ja (04/09)	143/74	05/11	ja (06/11)	136/86
Pat.2 (w)	72 (02/13)	28	125/80	kein NNVK	nein	138/75	2012	ja (2012)	n.b.
Pat.3 (m)	47 (02/12)	12	142/100	APA	ja (04/12)	138/91	02/12	ja (12/12)	134/90
Pat.4 (m)	67 (03/10)	10	195/95	kein NNVK	nein	160/93	05/12	ja (11/12)	174/83 (01/14)
Pat.5 (m)	73 (12/11)	41	160/100	IAH	nein	178/94	04/11	ja (05/11)	151/95
Pat.6 (w)	50 (05/05)	10	174/97	kein NNVK	nein	160/105	08/05	ja (02/07)	n.b.

Tab. 5a: Patienten mit pHPT im Deutschen Conn-Register (m/w: männlich/weiblich; Spiro: Spironolakton; n.b.: nicht beschrieben)

Patient	ARQ (ng/mU)	Ca bei Diag pHPT (mmol/l)	CaAlb bei Diag pHPT (mmol/l)	Phosphat bei Diag pHPT (mg/dl)	iPTH bei Diag pHPT (pg/ml)	Krea bei Diag pHPT (mg/dl)	25OH VitD bei Diag pHPT (ng/ml)	KVE
Pat.1	105.4	2.55	2.67	2.8	111.0	1.3	30.8	LVH
Pat.2	19.8	2.41	2.61	1.9	67.2	0.6	17.9	LVH, Aortenklappeninsuffizienz
Pat.3	21.1	2.57	2.65	2.0	181.0	1.1	10.0	Thorak. Aortenaneurysma 07/2011, AV-Block II, geringe Insuffizienz der TK
Pat.4	20.3	2.67	2.78	2.3	114.0	1.2	14.4	TIA 11/2011
Pat.5	25.4	3.32	3.52	1.7	974.0	1.8	38.6	LVH; dias. Relax.stör. Grad II, Insuffizienz MK und TK, AP
Pat.6	206.0	2.50	2.22	1.3	37.8	0.7	54.1	n.b.

Tab. 5b: Patienten mit pHPT im Deutschen Conn-Register (Diag: Diagnose; CaAlb: Albumin-korrigiertes Kalzium; dias. Relax.stör.: diastolische Relaxationsstörung; thorak. Aortenaneurysma: thorakales Aortenaneurysma; AV-Block: atrioventrikulärer Block; TK: Trikuspidalklappe; MK: Mitralklappe; n.b.: nicht beschrieben)

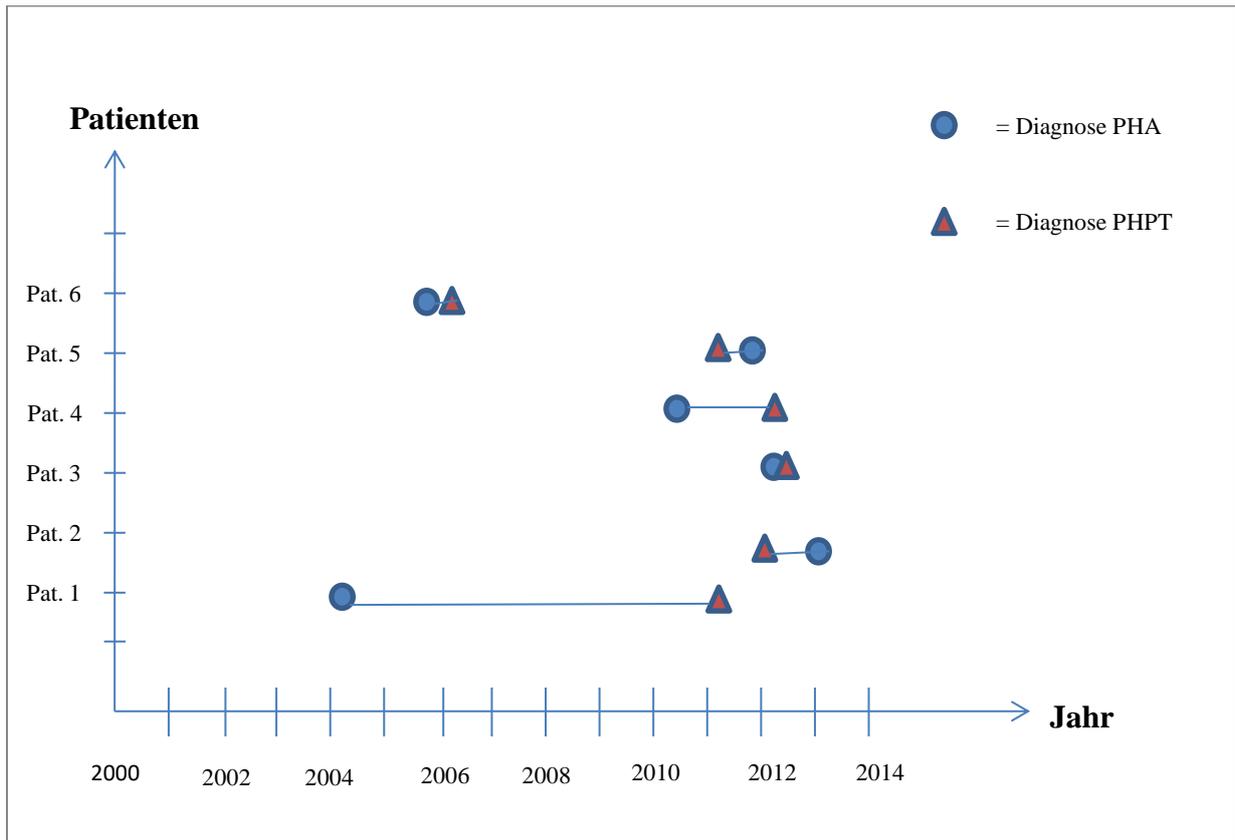


Abb. 6: zeitlicher Verlauf der Diagnosestellung bei den sechs Patienten mit pHPT

4.3. Prävalenz des Hyperparathyreoidismus bei neu diagnostizierten PHA-Patienten

4.3.1. Basischarakteristika prospektiver PHA-Patienten

Eine Gesamtheit von 207 prospektiven Patienten mit PHA wurde analysiert. Bei 141 davon lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des PHA ein iPTH-Wert vor. Bei einigen Patienten fand – meist auf Grund des Patientenwillens – keine Subtypdifferenzierung statt. Von 125 der 207 Patienten lagen sowohl Subtypdifferenzierung als auch ein iPTH-Wert bei Diagnosestellung vor.

Die Prävalenz des pHPT betrug in vorliegendem Patientenkollektiv 2.1% (3 von 141 Patienten). Bei 77 der 141 Patienten wurden erhöhte iPTH- und niedrig-normale oder erniedrigte Kalzium-Konzentrationen festgestellt, sodass die Prävalenz des sHPT 54.6% betrug. 61 der prospektiv erfassten Patienten hatten normale iPTH-Spiegel und damit keinen Hyperparathyreoidismus (vgl. Abb. 7).

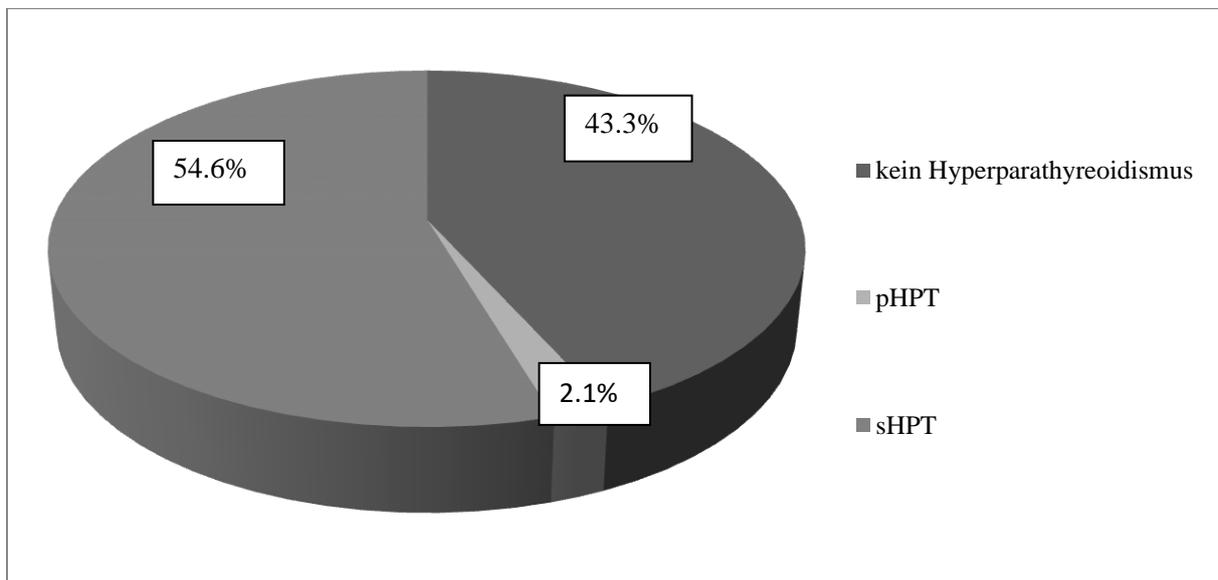


Abb. 7: iPTH-Konzentrationen in pg/ml bei neu diagnostizierten PHA-Patienten ohne Niereninsuffizienz

In Tab. 6 sind die Basischarakteristika der Studienpopulation insgesamt (prospektive Patienten, bei denen eine iPTH-Messung bei Diagnosestellung des PHA, sowie die Subtypdifferenzierung des PHA vorlag) und nach PHA-Subtyp aufgeschlüsselt dargestellt. Der Anteil an Hypokaliämie (90 vs 60%, $p=0.000$) und Kalium-Substitution (62 vs 27%, $p=0.000$) sind bei Diagnosestellung des PHA bei Patienten mit APA signifikant höher als bei Patienten mit IAH. Der Kalium- (3.3 vs 3.7 mmol/l, $p=0.000$) sowie der Kalzium-Spiegel (2.3 vs 2.4 mmol/l, $p=0.011$) sind bei APA-Patienten signifikant niedriger, der iPTH-Spiegel ist signifikant höher (72.1 vs 61.8 mmol/l, $p=0.007$) als bei IAH-Patienten. Auch der Aldosteronspiegel ist bei Patienten mit APA signifikant höher als bei Patienten mit IAH (195.5 vs 160.0 ng/l, $p=0.012$). Unter den APA-Patienten hatten 1.4% einen pHPT und 68.6% einen sHPT, unter den IAH-Patienten hatten 1.8% einen pHPT und 40.0% einen sHPT ($p=0.06$).

	PHA insgesamt	APA	IAH	P
n	125	70	55	-
Alter (Jahre)	47 (42;56)	49 (43;59)	45 (41;53)	0.079
Geschlecht (w/m)	46/79	26/44	20/35	0.929
BMI (kg/m ²)	27.9 (25.5;30.9)	28.0 (25.8;30.9)	27.7 (25.2;31.0)	0.629
RRsys (mmHg)	153 (140;166)	153 (140;162)	152 (135;169)	0.877
RRdia (mmHg)	95 (87;105)	94 (87;103)	96 (87;110)	0.366
Dauer der Hypertonie (Jahre)	8 (2;14)	8 (3;15)	9 (1;13)	0.784
Hypokaliämischer PHA (%)	76.8%	90.0%	60.0%	0.000
K-Substitution (%)	47%	62%	27%	0.000
Antihypertensive Medikamente (n)	2.0 (1.0;2.0)	2.0 (1.0;2.0)	2.0 (1.0;2.0)	0.195
Serum-Kreatinin (mg/dl)	0.8 (0.7;1.0)	0.9 (0.7;1.0)	0.8 (0.7;0.9)	0.317
GFR (ml/min/1,73m ²)	93.0 (78.7;102.0)	87.6 (72.9;101.7)	93.8 (88.6;103.2)	0.087
Aldosteron (ng/l)	173.0 (123.5;277.0)	195.5 (141.8;364.0)	160.0 (107.0;221.0)	0.012
Renin (mU/l)	3.5 (2.0;5.8)	3.9 (2.0;6.2)	3.9 (2.0;7.5)	0.451
ARQ	47.7 (24.1;88.2)	56.2 (30.9;126.4)	41.5 (18.9;67.5)	0.016
K (mmol/l)	3.4 (3.1;3.8)	3.3 (3.0;3.6)	3.7 (3.3;3.8)	0.000
Ca (mmol/l)	2.4 (2.3;2.4)	2.3 (2.3;2.4)	2.4 (2.3;2.4)	0.011
Po4 (mg/dl)	2.9 (2.2;3.3)	2.9 (2.2;3.2)	3.0 (2.4;3.3)	0.395
iPTH (pg/ml)	67.7 (50.9;88.1)	72.1 (62.2;90.8)	61.8 (46.4;85.1)	0.007
Vit.D3 (ng/ml)	20.9 (13.6;29.0)	19.6 (13.9;25.8)	24.4 (12.7;32.0)	0.359
Diabetes mellitus (%)	32%	34%	28%	0.469
Hyperlipidämie (%)	22%	23%	22%	0.890
pHPT (%)	1.6%	1.4%	1.8%	0.006
sHPT (%)	56.0%	68.6%	40.0%	
KVE (%)	24.8%	30.0%	10.0%	0.095
Vorhofflimmern (%)	6.4%	10.0%	1.8%	0.065
KHK (%)	4.8%	2.9%	7.3%	0.252
AKS (%)	1.6%	1.4%	1.8%	0.863
Herzinsuffizienz (%)	8.0%	8.6%	7.3%	0.790
Schlaganfall (%)	2.4%	4.3%	0.0%	0.120
Zerebrovaskuläre Stenose (%)	3.2%	4.3%	1.8%	0.437
LVM (g)	210.0 (174.0; 273.5)	232.0 (192.5; 280.5)	194.0 (172.0; 218.0)	0.078
LVH (%)	39.2%	44.3%	32.7%	0.189
proBNP (pg/ml)	83.0 (47.9; 167.0)	104.5 (50.0; 275.0)	73.0 (42.6; 139.5)	0.114
Albumin-Ausscheidung im 24h-Urin (mg/dl)	1.4 (0.7; 4.0)	1.9 (1.2; 5.6)	1.2 (0.5; 1.8)	0.001

Tab.6: Basischarakteristika von PHA-Patienten, Patienten mit APA und Patienten mit IAH bei Diagnosestellung des PHA. Die Werte werden angegeben als Median (25. – 75. Perzentile). (AKS: akutes Koronarsyndrom, definiert als Mykardinfarkt oder instabile AP).

4.3.2. Vergleich prospektiver PHA-Patienten mit normalem iPTH mit prospektiven PHA-Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus bei Diagnosestellung des PHA

Vergleicht man verschiedene Parameter bei Patienten mit normalem iPTH mit den Werten von Patienten mit erhöhtem iPTH (>65 pg/ml) und niedrig-normalem bzw. erniedrigtem Kalzium-Spiegel, so ist der Anteil an APA bei Patienten mit erhöhtem iPTH signifikant höher als bei Patienten mit normwertigem iPTH (67 vs 41%, $p= 0.003$; vgl. Tab. 7). Außerdem konnten bei Patienten mit erhöhtem iPTH signifikant höhere Aldosteronwerte (200.0 vs 151.0 ng/l, $p= 0.003$) und signifikant niedrigere Kalium- (3.3 vs. 3.7 mmol/l, $p= 0.002$), Kalzium- (2.33 vs. 2.39 mmol/l, $p= 0.001$) und Vitamin D-Werte (18.7 vs. 22.7 ng/ml, $p= 0.021$) gemessen werden. In einer multivariaten Analyse korrelierten Aldosteron- ($\beta= 0.209$, $p= 0.000$) und 25OH-Vitamin D-Konzentration ($\beta= -0.257$, $p= 0.000$) signifikant mit den Serum-iPTH-Spiegeln. Beim Vergleich der kumulativen kardiovaskulären Morbidität konnte ein nicht-signifikanter Trend zu einer erhöhten Morbidität bei Patienten mit sHPT festgestellt werden.

	Normales iPTH	Sekundärer Hyperparathyreoidismus	p
n	61	77	-
Alter (Jahre)	47.0 (42.0;59.5)	48.0 (42.0;55.5)	0.777
APA/ IAH (n)	22/32 (n=54)	47/23 (n=70)	0.003
Geschlecht (w/m)	22/39	31/46	0.615
BMI (kg/m²)	26.8 (24.9;30.5)	28.3 (25.9;30.9)	0.123
RRsys (mmHg)	152 (139;166)	153 (140;170)	0.845
RRdia (mmHg)	94 (85;106)	94 (87;105)	0.796
Dauer der Hypertonie (Jahre)	8.0 (2.0;14.8)	8.0 (2.0;13.0)	0.610
Hypokaliämischer PHA (%)	67.2%	81.8%	0.048
Medikamente (n)	2.0 (1.0;2.0)	2.0 (1.0;2.0)	0.018
Serum-Kreatinin (mg/dl)	0.8 (0.7;0.9)	0.9 (0.8;1.1)	0.088
GFR (ml/min/1,73m²)	94.2 (86.6;104.8)	88.8 (74.3;100.2)	0.054
Aldosteron (ng/l)	151.0 (101.5;187.5)	200.0 (139.0;349.0)	0.003
Renin (mU/l)	3.8 (2.0;5.9)	3.9 (2.1;7.4)	0.609
ARQ	39.8 (19.3;69.5)	52.3 (19.7;101.8)	0.166
K (mmol/l)	3.7 (3.3;3.8)	3.3 (3.0;3.6)	0.002
Ca (mmol/l)	2.39 (2.34;2.46)	2.33 (2.26;2.40)	0.001
Po4 (mg/dl)	3.0 (2.5;3.4)	2.8 (2.2;3.2)	0.133
iPTH (pg/ml)	49.2 (45.6;58.7)	82.5 (72.1;105.0)	0.000
Vit.D3 (ng/ml)	22.7 (16.1;34.6)	18.7 (12.2;26.9)	0.021
KVE (%)	21.3%	31.2%	0.166
Vorhofflimmern (%)	4.9%	7.8%	0.497
KHK (%)	4.9%	5.2%	0.941
AKS (%)	0.0%	3.9%	0.119
Herzinsuffizienz (%)	6.6%	11.7%	0.305
Schlaganfall (%)	0.0%	3.9%	0.119
Zerebrovaskuläre Stenose (%)	4.9%	2.6%	0.469

Tab.7: Charakteristika von PHA-Patienten ohne erhöhtem iPTH (<65 pg/ml) und mit sHPT zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des PHA.

4.4. Auswirkungen der PHA-Therapie

4.4.1. Auswirkungen der Adrenalectomie bei Patienten mit aldosteronproduzierendem Adenom

In der Studienpopulation befanden sich 93 prospektive Patienten mit APA, die operiert wurden. Bei 55 davon wurde iPTH zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des PHA gemessen. 33 dieser Patienten stellten sich ein Jahr nach PHA-Diagnosestellung beziehungsweise nach erfolgter Operation, erneut vor (vgl. Tab. 8). Von diesen 33 Patienten hatte einer die Diagnose pHPT und fünf die Diagnose sHPT. Aus der ADX resultierten die erwartete Verbesserung des Blutdrucks und die weitgehende Normalisierung der Aldosteron- und Kalium-Werte. Die 33 Patienten zeigten nach ADX einen signifikanten Abfall des iPTH-Spiegels (von 71.2 auf 48.7 ng/L, $p=0.000$), sowie einen signifikanten Anstieg des Serum-Kalziums (von 2.34 auf 2.39 mmol/L, $p=0.001$). Serum-Phosphat und 25OH-Vitamin D-Spiegel änderten sich postoperativ nicht signifikant. In der Zwischenzeit war keine Substitution mit Cholecalciferol erfolgt. pro-BNP sank nach der ADX signifikant ab (von 96.0 auf 44.5 pg/ml, $p=0.000$). Auch wurden Urin-Werte der 33 prospektiven Patienten, welche ein operiertes APA hatten, zum Zeitpunkt der Diagnose, sowie 12 Monate nach ADX ausgewertet. Nach der ADX stiegen bei diesen Patienten die Natrium- und die Phosphatausscheidung im Urin, sowie die Kreatininwerte im Urin. Es sanken die Kaliumausscheidung, die Harnsäure im Urin, sowie die Kalziumausscheidung im Urin. Auch das Albumin im Urin sank signifikant.

	APA vor ADX	APA nach ADX	p
n	33	33	-
Geschlecht (w/m)	14/19	14/19	-
BMI (kg/m ²)	28.3 (26.8;31.5)	28.4 (26.6;31.4)	0.551
RRsys (mmHg)	149 (138;160)	133 (120;141)	0.000
RRdia (mmHg)	91 (85;103)	88 (80;93)	0.021
Medikamente (n)	2.0 (1.0;2.0)	1.0 (0.0;2.0)	0.008
Serum-Kreatinin (mg/dl)	0.8 (0.8;1.0)	1.0 (0.8;1.1)	0.000
GFR (ml/min/1,73m ²)	86.7 (75.2;100.1)	75.0 (63.3;90.2)	0.000
Aldosteron (ng/l)	188.0 (136.0;394.5)	61.0 (35.0;112.5)	0.000
Renin (mU/l)	3.6 (1.8;4.5)	14.2 (6.0;30.6)	0.000
ARQ	71.9 (39.0;149.0)	5.1 (1.96;33.1)	0.000
K (mmol/l)	3.2 (3.0;3.6)	4.1 (3.8;4.4)	0.000
Ca (mmol/l)	2.34 (2.23;2.36)	2.39 (2.32;2.48)	0.001
Po4 (mg/dl)	2.9 (2.1;3.1)	3.0 (2.4;3.5)	0.125
iPTH (pg/ml)	71.2 (58.9;90.5)	48.7 (38.4;57.7)	0.000
Vit.D3 (ng/ml)	19.9 (16.8;25.4)	19.6 (15.8;31.7)	0.280
LVM (g)	241.0 (201.5; 273.5)	207.0 (141.5; 229.3)	0.086
LVH (%)	34.4%	25.0%	-
proBNP (pg/ml)	96.0 (50.0; 295.3)	44.5 (28.0; 88.2)	0.000
Na U (mmol/l)	71.8 (45.7;95.9)	104.5 (58.6;139.8)	0.003
Na/Krea U (mmol/gKrea)	140.0 (111.0;169.0)	121.0 (98.4;161.3)	0.739
K U (mmol/l)	40.3 (28.6; 54.8)	34.8 (22.1;49.3)	0.130
K/Krea U (mmol/gKrea)	84.1 (53.5;108.0)	47.3 (36.5;57.8)	0.000
Krea U (mg/dl)	56.5 (34.0;76.0)	77.9 (48.8;124.3)	0.004
Harnsäure U (mg/dl)	20.8 (16.2;27.2)	14.1 (11.4;24.8)	0.031
Harnsäure/Krea U (mg/gKrea)	413.0 (324.8;490.0)	239.5 (148.8;325.3)	0.000
Ca U (mmol/l)	2.2 (1.4;2.5)	0.9 (0.6; 2.0)	0.002
Ca/Krea U (mmol/gKrea)	3.7 (2.9;4.9)	1.6 (1.1;3.3)	0.000
Ph U (mg/dl)	30.6 (24.1;45.7)	50.5 (30.8;65.6)	0.001
Ph/Krea U (mg/gKrea)	592.0 (489.3;771.3)	615.5 (509.5;722.5)	0.700
Albumin U (mg/dl)	2.1 (1.2; 9.4)	1.0 (0.5; 1.3)	0.000

Tab.8: Charakteristika von prospektiven, operierten APA-Patienten bei Diagnosestellung des PHA und ein Jahr nach ADX (U: Urin).

Abbildung 8 stellt die Veränderungen der Parameter nach ADX in Diagrammen dar.

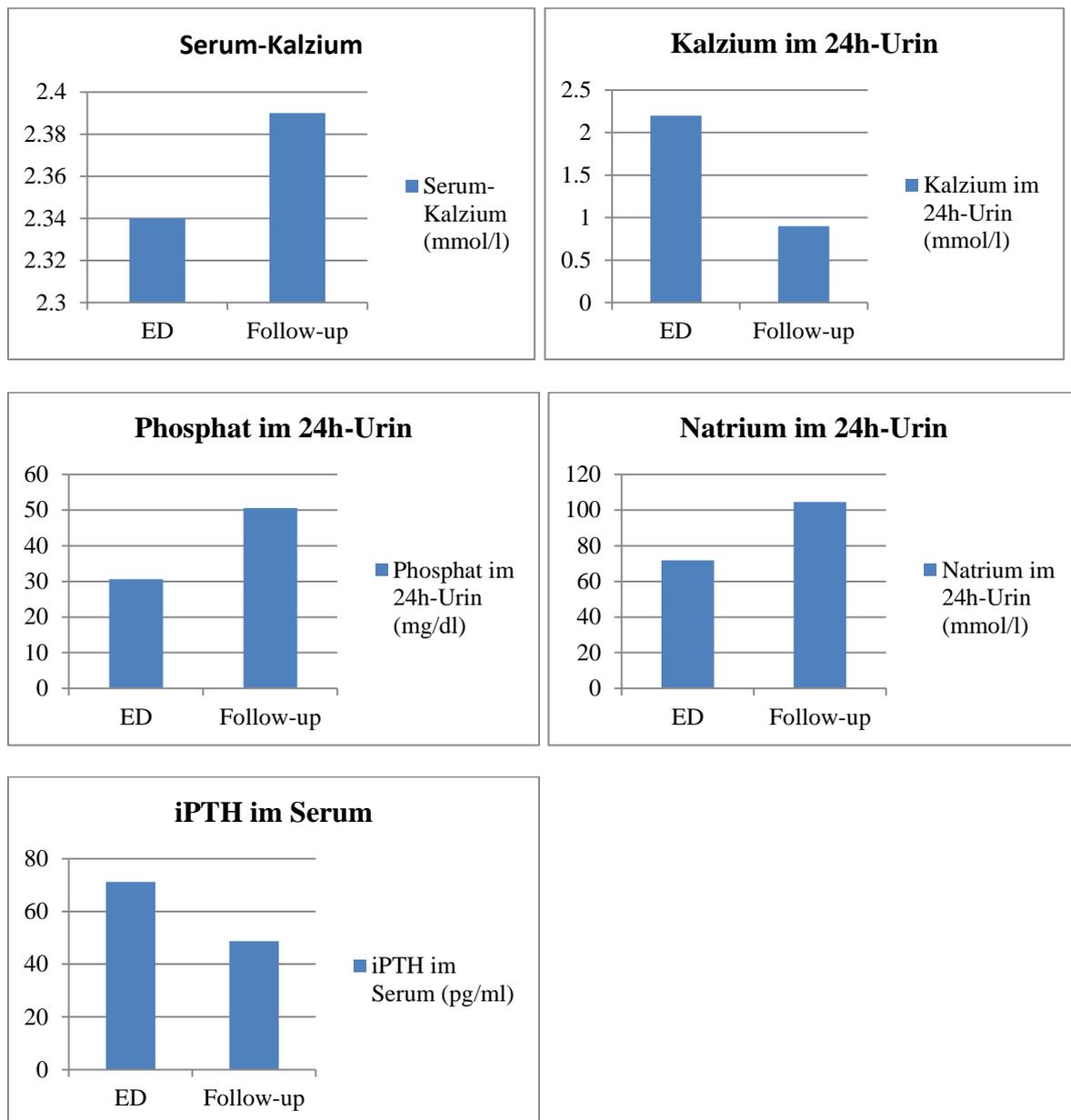


Abb. 8: Messungen von Serum- und 24-Stunden-Urin-Parametern bei 33 neu diagnostizierten Patienten mit APA bei Diagnosestellung und ein Jahr nach ADX. (ED: Erstdiagnose= Erstvorstellung zur initialen Diagnosestellung, Follow-up= Vorstellung ein Jahr nach Erstdiagnose bzw. ADX, 24h-Urin: 24-Stunden-Urin, alle Ergebnisse sind signifikant).

4.4.2. Auswirkungen einer MR-Blockade bei Patienten mit idiopathischer adreneraler Hyperplasie

27 der Patienten mit IAH wurden ein Jahr nach Beginn der Behandlung mit einem MR-Antagonisten erneut untersucht. Tab. 9 zeigt die Veränderungen einiger Parameter bei Patienten mit IAH vor und nach Behandlungsbeginn mit Spironolakton. Auffällig sind eine Steigerung des Renin-Wertes (von 4.1 auf 15.9 mU/l, $p= 0.001$) und des Aldosteron-Spiegels (von 167.0 auf 216.0 ng/l, $p= 0.023$), ein Sinken der GFR (von 95.6 auf 89.3 ml/min/1.73m², $p= 0.029$) und des ARQ (von 42.1 auf 14.7, $p= 0.002$), sowie eine Steigerung des Serum-Kaliums (von 3.7 auf 4.0 mmol/l, $p= 0.000$). Auch das Serum-Kalzium stieg nach Therapie mit dem MR-Antagonisten signifikant an (von 2.37 auf 2.41 mmol/l, $p= 0.025$). Der iPTH-Spiegel sank nach Behandlung mit Spironolakton signifikant ab (von 58.4 auf 43.0 pg/ml, $p= 0.012$). Ebenso wie bei den APA-Patienten nach ADX, sanken bei den IAH-Patienten nach Therapie mit einem MR-Antagonisten das pro-BNP (von 73.0 auf 47.4 pg/ml, $p= 0.013$) und die Albuminausscheidung im Urin (von 1.1 auf 0.4 mg/dl, $p= 0.010$) signifikant ab.

	IAH vor Einleitung einer Spironolakton-Therapie	IAH ein Jahr nach Einleitung einer Spironolakton-Therapie	p
n	27	27	-
Geschlecht (w/m)	8/19	8/19	-
BMI (kg/m ²)	28.7 (25.3;31.0)	27.8 (25.1;30.4)	0.595
RRsys (mmHg)	151 (135;166)	135 (122;149)	0.006
RRdia (mmHg)	94 (87;110)	85 (80;92)	0.020
Medikamente (n)	2.0 (1.0;2.0)	2.0 (2.0;3.0)	0.003
Serum-Kreatinin (mg/dl)	0.80 (0.70;0.90)	0.80 (0.70;1.00)	0.022
GFR (ml/min/1.73m ²)	95.6 (93.0;104.6)	89.3 (78.3;106.5)	0.029
Aldosteron (ng/l)	167.0 (123.0;217.0)	216.0 (143.0;388.6)	0.023
Renin (mU/l)	4.1 (2.0;7.9)	15.9 (5.4;29.4)	0.001
ARQ	42.1 (19.4;70.4)	14.7 (6.8;36.6)	0.002
K (mmol/l)	3.7 (3.2;3.8)	4.0 (3.0;4.3)	0.000
Ca (mmol/l)	2.37 (2.30;2.42)	2.41 (2.34;2.52)	0.025
Po4 (mg/dl)	3.1 (2.6;3.4)	2.9 (2.4;3.4)	0.174
iPTH (pg/ml)	58.4 (47.0;72.1)	43.0 (35.4;64.7)	0.012
Vit.D3 (ng/ml)	25.5 (13.2;31.1)	26.1 (19.3;35.4)	0.123
LVM (g)	205.0 (179.5; 286.5)	176.0 (134.5; 229.3)	0.013
LVH (%)	23.1%	34.6%	
proBNP (pg/ml)	73.0 (41.1; 130.5)	47.4 (31.2; 88.0)	0.013
Albumin-Ausscheidung im 24h-Urin (mg/dl)	1.1 (0.5; 2.3)	0.4 (0.3; 1.0)	0.010

Tab.9: Charakteristika von PHA-Patienten vor und nach Therapiebeginn mit Spironolakton.

5. Diskussion

Die drei Hauptergebnisse vorliegender Arbeit sind:

- die Prävalenz von pHPT (1-2%) und die von sHPT (55%) bei Patienten mit PHA konnten bestimmt und es konnte gezeigt werden, dass Hyperparathyreoidismus bei Patienten mit einem schwereren PHA häufiger ist;
- es konnte gezeigt werden, dass die operative sowie medikamentöse Therapie des PHA den sHPT abmildert;
- es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit sHPT einen Trend zu mehr kardiovaskulären Komorbiditäten haben.

Das gemeinsame Auftreten von PHA und Hyperparathyreoidismus ist höchstwahrscheinlich nicht nur zufallsbedingt. Die zugrunde liegenden Faktoren und Mechanismen werden in der aktuellen Literatur kontrovers diskutiert (Tomaschitz et al., 2012) und sollten in vorliegender Arbeit genauer betrachtet werden. Trotz intensiver Untersuchungen bleibt es unklar, ob ein Hyperparathyreoidismus den PHA triggert oder ob hohe Aldosteron-Spiegel relevanter für die Störung der Kalzium-Homöostase sind. Auf der Basis von Gen-Expressions- und immunohistochemischen Studien zeigten Maniero et al. als erste bei einem Patienten mit sowohl PHA als auch pHPT, dass der MR in Nebenschilddrüsenzellen und der PTH-Rezeptor Typ 1 in Nebennierenzellen exprimiert wird (Maniero et al., 2011).

Es ist eine gut dokumentierte Beobachtung, dass die Mehrzahl der Patienten mit pHPT an arterieller Hypertonie leiden (Feldstein, Akopian, Pietrobelli, Olivieri, & Garrido, 2010; G. M. Hedback & Oden, 2002; Politz & Norman, 2007). Verschiedene Studien konnten zeigen, dass der Blutdruck nach PTX mit einer Abnahme der RAAS-Aktivität reduziert wird (Bernini et al., 1999; Brunaud et al., 2009; Pacifici et al., 1987; Schiffli & Lang, 2011). Eine prospektive Analyse zeigte eine positive Korrelation zwischen präoperativen iPTH- und Plasma-Aldosteron-Konzentrationen auf (Brunaud et al., 2009). Eine mögliche Erklärung ist, dass PTH die adrenale Aldosteronsynthese direkt durch das Erleichtern des Kalziumeinstroms in Zona Glomerulosa-Zellen durch Binden des PTH/PTH-rP-Rezeptors, spannungsabhängiger L-Typ-Kalziumkanäle und ACTH-Rezeptoren stimulieren könnte. Ebenso könnte es die adrenale Aldosteronsynthese indirekt durch das Stimulieren der renalen Renin-Abgabe und die Erhöhung der AT II-Konzentration steigern. Dabei werden die adrenalen Zona Glomerulosa-Zellen sensibilisiert (Isales et al., 1991; Mazzocchi et al., 2001; Rosenberg, Pines, & Hurwitz, 1988; Tomaschitz et al., 2012).

Die Prävalenz des pHPT beträgt 233 von 100.000 bei Frauen und 85 von 100.000 bei Männern (Yeh et al., 2013). In einer groß angelegten longitudinalen prospektiven Studie an älteren Frauen war Hypertonie assoziiert mit einem 45% höheren Risiko, einen pHPT zu entwickeln im Vergleich zu dem bei Studienteilnehmern ohne die Diagnose einer Hypertonie (Vaidya, Curhan, Paik, Kronenberg, & Taylor, 2015).

Innerhalb der letzten 30 Jahre wurde in einer großen Anzahl an Fallberichten die Koinzidenz von PHA und pHPT beschrieben (Barkan et al., 1980; Chau et al., 2015; DeCarlo & Agrawal, 2017; Ferriss et

al., 1983; Fertig et al., 1980; Maniero et al., 2011; Petramala et al., 2013). Tab. 10 (siehe Anhang) zeigt die Charakteristika einiger in der Literatur beschriebener Patienten mit sowohl PHA als auch pHPT. Auffallend ist, dass die Diagnose pHPT nur in einem von zehn Fällen vor dem Zeitpunkt der Diagnosestellung des PHA bestand. In sechs der zehn Fälle erfolgte eine ADX (bei sieben gesicherten APA), eine PTX erfolgte in neun Fällen. In den betrachteten Studien lag der durchschnittliche Kalzium-Spiegel bei Diagnosestellung des PHA bei 2.24 mmol/l, der durchschnittliche Phosphat-Spiegel bei 2.07 mg/dl. Bei Diagnosestellung des pHPT lag der iPTH-Wert durchschnittlich bei 260.67 pg/ml. Maniero et al. berichteten von einem männlichen, 68 Jahre alten Patienten, der an PHA litt. Einige Monate nach der ADX wurde bei diesem Patienten ein pHPT diagnostiziert, welcher ebenfalls chirurgisch behandelt wurde. Sein Blutdruck besserte sich eindrucklich nach der ADX und zeigte nach Entfernung des Nebenschilddrüsenadenoms nochmals eine weitere Besserung. Die Autoren zeigten, dass der MR von den Zellen der Nebenschilddrüse, der PTH-Rezeptor Typ 1 aber von den Zellen der Nebennieren exprimiert wird (vgl. auch Urena et al., 1993). Sie vermuteten, dass PTH zur Sekretion von Aldosteron führen und damit zur Entwicklung eines PHA führen könnte (Maniero et al., 2011). Vorliegende Arbeit beschreibt 6 Patienten mit sowohl PHA als auch pHPT. Die Diagnose des pHPT wurde vor, zeitgleich mit oder nach der Diagnose des PHA gestellt. Eine retrospektive Analyse von 306 PHA-Patienten zeigte eine etwas höhere pHPT-Prävalenz von 2.6% (Concistre et al., 2015).

pHPT tritt häufiger bei PHA als bei EH auf. Bisher werden beide Erkrankungen üblicherweise unabhängig voneinander behandelt. Während der pHPT im asymptomatischen Stadium beobachtet werden kann, ist in vielen Fällen, wenn die Hyperkalziurie nicht ausreichend kontrolliert ist oder zusätzlich Komorbiditäten bestehen, eine PTX notwendig. Daher benötigt ein Patient mit APA und pHPT gegebenenfalls zwei operative Interventionen. Wenn man verstehen würde, was die Entwicklung von PHA und pHPT bedingt, wäre es möglich, den Mechanismus frühzeitig zu beeinflussen und positiv zu intervenieren.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Plasma-Aldosteron und iPTH wurde in mehreren populationsbasierten Studien beschrieben (J. Brown et al., 2015; Pilz, Tomaschitz, Drechsler, et al., 2010; Tomaschitz, Pilz, Ritz, Grammer, et al., 2010). Laut den Auswertungen von Brown et al. ist der Einsatz von RAAS-Inhibitoren mit niedrigeren iPTH-Konzentrationen assoziiert. In Nordost-Deutschland wurde von einem signifikanten Zusammenhang eines erhöhten ARQ mit hohen iPTH-Werten berichtet (Fischer et al., 2014). Eine dritte Studie beschrieb eine signifikante Assoziation zwischen Aldosteron-, ARQ- und iPTH-Werten, unabhängig von Vitamin D-Status, Phosphat-Konzentration, Kalzium, antihypertensiven Medikamenten, KHK, Herzinsuffizienz und Nierenfunktion (Tomaschitz et al., 2015). Bei vorliegender Untersuchung kann eine signifikante Korrelation von Aldosteron- und 25OH-Vitamin D-Konzentrationen mit Serum-iPTH-Werten in der multivariaten Analyse beschrieben werden. Eine weitere Studie zeigte, dass Serum-Kalium- und –

Kalzium-Konzentration die Faktoren sind, die die Plasma-iPTH-Konzentration bei PHA-Patienten maßgeblich beeinflussen (Jiang et al., 2015).

Mehrere Studien demonstrierten, dass bei Patienten mit PHA die iPTH-Spiegel höher und die Serum-Kalzium-Spiegel niedriger sind als bei Patienten mit EH (Ceccoli et al., 2013; Jiang et al., 2015; Maniero et al., 2012; Pilz et al., 2012; Resnick & Laragh, 1985; E. Rossi et al., 1995; G. P. Rossi et al., 2012). So konnte beispielsweise bei einer Studie von Petramala et al. gezeigt werden, dass PHA-Patienten signifikant niedrigere Serum-Kalzium-Werte aufweisen als Patienten mit EH und gesunde Personen (9.2 ± 0.4 vs 9.7 ± 0.3 und 9.4 ± 0.3 mg/dl; $p < 0.001$), assoziiert mit einer erhöhten Kalziumausscheidung im Urin (242.8 ± 116.7 vs 164.1 ± 84.0 und 154.6 ± 17.3 mg/24h; $p < 0.001$). Außerdem zeigten PHA-Patienten niedrigere Serum-25OH-Vitamin D-Werte (17.8 ± 12.5 vs 32.9 ± 16.0 und 23.8 ± 12.8 ng/ml; $p < 0.001$) und höhere Plasma-iPTH-Werte (48.9 ± 19.9 vs 30.7 ± 11.9 und 29.1 ± 2.4 pg/ml; $p < 0.001$). Es bestand kein signifikanter Unterschied für diese Parameter zwischen den PHA-Subtypen APA und IAH (Petramala et al., 2014). Diese Ergebnisse wurden aktuell bestärkt durch eine Metaanalyse, die 748 Patienten von 6 Fall-Kontroll-Studien miteinbezog (Zhang & Feng, 2016). In vorliegender Arbeit haben 54.6% der neu diagnostizierten PHA-Patienten erhöhte iPTH-Konzentrationen, meist entsprechend eines sHPT. Es kann gezeigt werden, dass die Serum-Kalzium-Konzentration durchschnittlich im unteren Normbereich liegt, während die Kalzium-Ausscheidung im Urin unverhältnismäßig erhöht ist. Es finden sich sowohl Patienten mit APA als auch Patienten mit IAH, die von einem Nebenschilddrüsenadenom betroffen sind oder waren. Es wird beobachtet, dass die iPTH-Spiegel bei APA-Patienten signifikant höher sind als bei Patienten mit IAH (72.1 vs 61.8 pg/ml; $p = 0.007$). Die Serum-Kalzium-Konzentration ist bei APA-Patienten signifikant niedriger (2.3 vs 2.4 mmol/l; $p = 0.011$). Rossi et al. stellten die Hypothese auf, dass Hyperparathyreoidismus eventuell eine spezielle Form des PHA sei und postulierten, dass eine iPTH-Messung zur Unterscheidung zwischen APA und IAH helfen könnte, da APA-Patienten höhere iPTH-Werte aufwiesen (G. P. Rossi et al., 2012). In anderen Studien wurde kein Unterschied zwischen den PHA-Sybytypen bezüglich der iPTH-Spiegel beschrieben (Jiang et al., 2015; Riester et al., 2014).

Eine Vielzahl an Studien zeigte, dass nach ADX oder pharmakologischer Behandlung des PHA mit MR-Antagonisten die Serum-Kalzium-Konzentration stieg und die iPTH-Konzentration sank (Jiang et al., 2015; Maniero et al., 2012; Pilz et al., 2012; E. Rossi et al., 1995). Auch die vorliegende Arbeit zeigt einen signifikanten Abfall der iPTH-Spiegel mit einem signifikanten Anstieg der Serum-Kalzium-Werte nach ADX bei APA-Patienten, sowie nach Beginn der Behandlung mit MR-Antagonisten bei IAH-Patienten. Die 25OH-Vitamin D-Werte sind dabei gleich bleibend, was darauf hinweist, dass wahrscheinlich nicht ein Vitamin D-Mangel den sHPT, der oft bei PHA beobachtet wird, erklärt. Es kann gezeigt werden, dass die Kalziumausscheidung im Urin bei Patienten mit neu diagnostiziertem PHA unverhältnismäßig gesteigert ist. Nach ADX sinken die Kalziumkonzentrationen im Urin signifikant ab (vgl. auch Maniero et al., 2012; Salcuni et al., 2012). Vergleicht man den Effekt einer MR-Blockade und der ADX auf die iPTH-Konzentration bei

Patienten mit PHA, so zeigt sich, dass sowohl ADX, als auch die Behandlung mit MR-Blockern mit einer Abnahme von iPTH und arteriellem Blutdruck einher gehen, unabhängig vom Vitamin D-Status (vgl. auch Pilz et al., 2009). Diese Beobachtungen stützen die These, dass PHA-Patienten an einem renalen (und eventuell auch intestinalen) Kalziumverlust mit Hypokalziämie leiden, wobei kompensatorisch eine Steigerung der PTH-Sekretion mit Entwicklung eines sHPT folgt (vgl. auch Rutledge et al., 2013). Auch ein gesteigertes extravaskuläres Volumen mit einer verminderten proximalen Reabsorption von Natrium und Kalzium in den Nieren und einem Anstieg der distalen Reabsorption von Natrium, nicht aber von Kalzium, könnte den sHPT erklären (Kamalov et al., 2010). Diese Daten könnten zu einer Abfolge von Ereignissen passen, die letztendlich zu einer autonomen PTH-Sekretion führen: Initial steigert eine Aldosteron-Überproduktion die PTH-Sekretion direkt durch Effekte auf das Nebenschilddrüsengewebe, sowie indirekt durch einen Kalziumverlust über Nieren und Fäzes. Mit der Zeit entwickelt sich diese chronische Nebenschilddrüsen-Stimulation zu einem sHPT. Ein langanhaltender Aldosteron-Überschuss könnte bei einigen Patienten einen autonomen Hyperparathyreoidismus mit Hyperkalziämie und einem Nebenschilddrüsen-Adenom hervorrufen. Die Hyperkalziämie hält dann trotz der durch das Aldosteron induzierten Hyperkalziurie an, da die hohen PTH-Spiegel den Effekt des Aldosterons auf die distalen Tubuli der Niere übertrumpfen (Chau et al., 2015). Aus pathophysiologischer Sicht charakterisiert der Begriff „tertiärer Hyperparathyreoidismus“ diese Konstellation besser als „pHPT“, wobei letzterer Ausdruck eher bei der Autonomie der Nebenschilddrüsen bei Patienten mit Nierenversagen bei Langzeit-Dialyse Verwendung findet.

Eine klinisch relevante Interaktion zwischen Aldosteron und PTH potenziert vermutlich das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit PHA. PHA und Hyperparathyreoidismus sind dabei beide mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität assoziiert (Catena et al., 2008; Fischer et al., 2014; Ljunghall et al., 1991; Milliez et al., 2005; Reincke et al., 2012; Rubin et al., 2005; Silverberg et al., 2009; Tomaschitz et al., 2012; Vestergaard et al., 2003; Yu et al., 2011). Mulatero et al. verglichen die Prävalenz von KVE bei Patienten mit APA, IAH und EH; APA-Patienten erlitten häufiger KVE (v.a. koronare Ereignisse, Arrhythmien und Schlaganfälle) als IAH-Patienten. Dies kann in vorliegender Arbeit bestätigt werden. Die Vermutung liegt nahe, dass andere Faktoren, wie ein höheres Aldosteron-Level, zu diesem erhöhten Risiko bei Patienten mit APA beiträgt. Patienten mit PHA generell erlitten laut Mulatero et al. mehr KVE als Patienten mit EH. Des Weiteren verglichen Mulatero et al. verschiedene Parameter bei Patienten (PHA und EH) mit und ohne KVE. Parameter, die signifikant mit allen KVE assoziiert sind, waren Alter, Dauer der Hypertonie, der systolische Blutdruck, Diabetes mellitus, der Aldosteronspiegel und die Diagnose „primärer Hyperaldosteronismus“ (Mulatero et al., 2013). Auch diese Ergebnisse können in vorliegender Arbeit für PHA-Patienten bestätigt werden.

Erhöhte iPTH-Werte stellen einen unabhängigen Risikofaktor für Hypertonie, LVH, Arrhythmie, Diabetes und Hyperlipidämie dar (Kamycheva, Sundsfjord, & Jorde, 2004a; Morfis, Smerdely, & Howes, 1997; Nilsson et al., 2000). Damit steigt das Risiko für KVE und es resultiert, insbesondere

bei älteren Patienten, eine gesteigerte kardiovaskuläre Mortalität (Hagstrom et al., 2009; Pilz, Tomaschitz, Drechsler, et al., 2010; Vestergaard et al., 2003). Rezeptoren für das PTH wurden in verschiedensten Geweben gefunden, beispielsweise in glatten Muskelzellen, Endothelzellen und Kardiomyozyten (Monego et al., 2009; Tomaschitz et al., 2012). Dies weist darauf hin, dass PTH möglicherweise Effekte hat, die über die Regulation des Kalzium- und Phosphat-Haushaltes hinausgehen. Hohe PTH-Spiegel bewirken einen Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration, was zu einem Kalziumüberschuss im Zytosol und in den Mitochondrien führt. Dies führt letztendlich zu oxidativem Stress und zur Nekrose von Kardiomyozyten (Yusuf et al., 2012). In der Folge ereignet sich eine Gewebereparatur mit dem Ergebnis einer myokardialen Fibrose (Rutledge et al., 2013). Brunaud et al. untersuchten in einer Studie 134 Patienten mit einem pHPT mit gleichzeitiger arterieller Hypertonie und/oder einer positiven Anamnese für Koronararterienkrankungen. Es fanden sich signifikant höhere Aldosteronwerte, verglichen mit normotensiven Vergleichspersonen und Personen ohne bekannte KHK. Vor der Therapie waren die Aldosteronwerte bei den Patienten mit iPTH >127 ng/L signifikant höher als bei Patienten mit iPTH <127 ng/L, unabhängig von der Einnahme antihypertensiver Medikamente. Drei Monate nach der Operation war kein signifikanter Zusammenhang zwischen iPTH- und Aldosteron-Werten mehr erkennbar. Vermutlich ist die Senkung des Blutdrucks und des kardiovaskulären Risikos postoperativ auf die geringere RAAS-Aktivierung zurückzuführen, die der PTH-Senkung folgt (Brunaud et al., 2009). Bei Patienten mit pHPT sinkt also die kardiovaskuläre Morbidität nach PTX (Piovesan et al., 1999; Rosa et al., 2011; Rubin et al., 2005). Auch zeigten Studien, dass bei Patienten mit pHPT der Plasma-Aldosteron-Spiegel sowie die Plasma-Renin-Aktivität und die AT II-Konzentration nach PTX sinken. Außerdem sinkt der Blutdruck nach PTX mit einem Abfall der RAAS-Aktivität und der kardiovaskulären Morbidität (Bernini et al., 1999; Jespersen et al., 1997; Kovacs et al., 1998; Pacifici et al., 1987; Richards et al., 1988; Salahudeen et al., 1989; Schiffel & Lang, 2011; Sotornik et al., 1993). Dies bestätigen auch die Ergebnisse aus vorliegender Arbeit; bei drei von vier Patienten mit PHA und pHPT, bei welchen eine Blutdruckmessung nach PTX vorliegt, sank der Blutdruck nach PTX (siehe Tab. 4). Wie auch von Tomaschitz et al. berichtet, könnte der Zusammenhang zwischen Aldosteron und PTH das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei Hyperparathyreoidismus erklären (Pilz et al., 2012; Tomaschitz et al., 2012).

In APA-Zellen wurde die Expression von PTH/PTH-rP-Rezeptoren festgestellt, was auf PTH-vermittelte Effekte auf die Aldosteron-produzierenden Zellen hinweisen könnte (Maniero et al., 2012). So könnte man vermuten, dass das Zusammenspiel zwischen PTH und Aldosteron die Blutdrucksteigerung, das "remodeling" der Blutgefäße und die KVE allgemein bei Patienten mit erhöhtem PTH verstärkt (vgl. auch Morfis et al., 1997; Nilsson et al., 1999; Rutledge et al., 2013). Dementsprechend zeigte eine multivariante Analyse bei einer Untersuchung von Patienten, die einer Koronarangiographie zugeführt wurden, dass sowohl Aldosteron als auch PTH unabhängig

voneinander mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert sind, mit Hinweisen auf eine synergistische Interaktion (Tomaschitz et al., 2015).

Die in vorliegender Arbeit festgestellten erhöhten iPTH-Spiegel bei PHA-Patienten mit KVE sprechen für eine Assoziation von PHA mit Hyperparathyreoidismus im Bezug auf KVE. Weitere Unterstützung für diese Hypothese lässt sich aus einer Zunahme der kardiovaskulären Komorbiditäten bei den Patienten der vorliegenden Arbeit mit pHPT ableiten. Einer der PHA-Patienten mit pHPT wies ein thorakales Aortenaneurysma in sehr jungem Alter auf, ein anderer Patient erlitt eine transiente ischämische Attacke. Bei drei der sechs Patienten mit PHA und pHPT war eine LVH zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie bekannt, bei drei Patienten eine Insuffizienz der Trikuspidal-, Mitral- oder Aortenklappe. Ein Patient hatte eine diastolische Herzinsuffizienz, ein Patient einen AV-Block, einer AP. Nur bei einem der sechs Patienten mit pHPT wurde bisher keine KVE diagnostiziert. Des Weiteren zeigt vorliegende Arbeit einen nicht-signifikanten Trend hin zu einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität bei Patienten mit sHPT im Vergleich zu Patienten mit normalen iPTH-Spiegeln.

Das Verständnis der Beziehung zwischen dem RAAS und dem Kalzium-Phosphat-Haushalt nimmt immer mehr zu. Die momentan laufende interventionelle „renin-angiotensin-aldosterone-system and PTH control (RAAS-PARC)“-Studie evaluiert den Effekt einer ACE-Hemmung auf die iPTH-Konzentration bei pHPT (NCT01691781). Die Ergebnisse dieser Studie werden weiter Aufschluss über die klinischen Auswirkungen des beobachteten Zusammenhangs zwischen PHA und Hyperparathyreoidismus geben. Auch weitere zukünftige Untersuchungen sollten das Ausmaß dieser endokrinen Interaktionen weiter klären und ihren Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, sowie auf den Knochenstoffwechsel analysieren. Dies könnte zu neuen Behandlungsstrategien bei betroffenen Patienten führen.

6. Ausblick

Im Zusammenspiel von Aldosteron und PTH handelt es sich um eine Art „Teufelskreis“, welcher zur Erhöhung des kardiovaskulären Risikos beiträgt: die Salz- und Wasserretention sowie der Verlust von Kationen über den Urin durch den PHA führt zur Aktivierung des RAAS. Ein erhöhter PTH-Spiegel führt zur Stimulation der renalen Renin- und adrenalen Aldosteronsynthese. Durch die erhöhte Aldosteronkonzentration kommt es zum Verlust von Magnesium und Kalzium über Urin und Fäzes, was wiederum die PTH-Produktion stimuliert. Der PTH-Überschuss bewirkt einen Kalziumüberschuss, oxidativen Stress u.a. in Kardiomyozyten und die Reduktion des intramitochondrialen ATP-Levels. Dies hat nekrotischen Zelltod und Myokardfibrose zur Folge.

Die Behandlung jeder der beiden Erkrankungen, des Hyperaldosteronismus oder des Hyperparathyreoidismus, hat einen positiven Effekt auf das kardiovaskuläre System. Die Reduktion des zirkulierenden Aldosterons und damit des Blutdruckes nach PTX lässt vermuten, dass der protektive Effekt der Operation –zumindest teilweise- durch die Reduktion der RAAS-Aktivität und der Aldosteronsynthese zu erklären ist. Gleichzeitig verringert die ADX oder die Behandlung mit MR-Blockern die PTH-Sekretion, den arteriellen Blutdruck und die Knochenresorption.

Diese Erkenntnisse sollten zur Entwicklung neuer Behandlungsstrategien zur Vorbeugung von KVE ermuntern. Wenn man davon ausgeht, dass das Zusammenwirken von Aldosteron und PTH zur Pathogenese von Herzinsuffizienz und anderen KVE beiträgt, sollte man herausfinden, ob die konsequentere Gabe von MR-Blockern positive Auswirkungen bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko zeigt.

Möglicherweise wäre es wertvoll –sowohl ökonomisch als auch, um den Pathomechanismus zu verstehen- Aldosteron, Renin und iPTH bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko oder KVE zu bestimmen.

7. Diskussion möglicher Störfaktoren

Diese Arbeit hat potentielle Limitationen: ein Teil der Analysen bezieht sich auf retrospektive Patienten, zu denen nicht alle Daten vorlagen; die Möglichkeit kann nicht ausgeschlossen werden, dass einige nicht dokumentierte Ereignisse nicht berücksichtigt wurden. Auch kann die Möglichkeit einer Incompliance z.B. bezüglich der Medikamenteneinnahme bei einigen Patienten nicht ausgeschlossen werden. Eine weitere Limitation der Auswertungen stellt das Fehlen einer gematchten Vergleichsgruppe mit Patienten mit EH dar. Derartige Vergleiche konnten so lediglich anhand von Daten aus der Literatur vorgenommen werden. Auch muss beachtet werden, dass vorliegende Patientendaten aus drei verschiedenen medizinischen Zentren (München, Berlin und Würzburg) stammen. So können Unterschiede in der Dateneingabe und bei der Berechnung von Laborwerten, sowie Differenzen bei der Durchführung und Interpretation der apparativen Diagnostik nicht ausgeschlossen werden. Es muss beachtet werden, dass die beschriebenen Daten Zusammenhänge, jedoch keine Kausalitäten bezeichnen.

8. Zusammenfassung

Der PHA, die häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie, geht mit einer deutlich erhöhten Komorbiditätsrate einher, verglichen mit der Komorbiditätsrate bei EH. Aktuelle Studien bestätigen eine bidirektionale Interaktion zwischen Aldosteron und PTH, welche möglicherweise das individuelle kardiovaskuläre Risiko erhöht. Es wurde mehrfach beschrieben, dass PHA und pHPT gleichzeitig bei einem Patienten auftreten können.

Es war die Zielsetzung vorliegender Arbeit, die Prävalenz von Hyperparathyreoidismus, sowohl primärem als auch sekundärem, bei Patienten mit PHA zu bestimmen, sowie seine Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System zu untersuchen. Des Weiteren sollten die Auswirkungen der Therapie des PHA auf den Hyperparathyreoidismus beschrieben werden.

Dazu wurden Patienten mit Hyperparathyreoidismus in einer Kohorte von 503 Patienten mit PHA aus dem Deutschen Conn-Register identifiziert (Kohorte 1). Außerdem wurden Patienten mit pHPT und sHPT aus 141 prospektiven (Begriffserklärung s. oben) PHA-Patienten, für welche iPTH-, Serum-Kalzium- und Phosphat-Werte vorlagen, analysiert (Kohorte 2). Des Weiteren wurden Daten einer Nachuntersuchung betroffener Patienten ein Jahr nach Erstdiagnose des PHA und somit nach Beginn einer entsprechenden Therapie ausgewertet.

Die Prävalenz des pHPT betrug 1.2% in Kohorte 1, wobei die Diagnose des pHPT teils vor, teils nach und teils zeitgleich mit der Erstdiagnose des PHA erfolgte.

In Kohorte 2 betrug die Prävalenz des pHPT 2.1%. Ein sHPT wurde bei 54.6% der Patienten identifiziert. Patienten mit sHPT hatten signifikant höhere Aldosteron- und niedrigere Kalium-Werte und nahmen mehr antihypertensive Medikamente ein als Patienten mit iPTH-Spiegeln im Normbereich. Außerdem wurden bei Patienten mit sHPT signifikant niedrigere 25OH-Vitamin D-Spiegel festgestellt. In der multivariaten Analyse korrelierten Aldosteron- und 25OH-Vitamin D-Werte signifikant mit den Serum-iPTH-Spiegeln. Es konnte ein nicht signifikanter Trend zu einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität bei Patienten mit sHPT festgestellt werden.

Patienten mit einem APA hatten nicht nur signifikant höhere Aldosteron- und niedrigere Kalium-Werte als Patienten mit einer IAH, sondern auch signifikant höhere iPTH-Werte. Unter den APA-Patienten befanden sich 1.4% mit pHPT und 68.6% mit sHPT; unter den IAH-Patienten 1.8% mit pHPT und 40.0% mit sHPT.

Nach Behandlung des PHA konnte in beiden Gruppen ein signifikanter Abfall des iPTH, sowie ein signifikanter Anstieg des Serum-Kalziums gezeigt werden. Die 25OH-Vitamin D-Spiegel änderten sich nach Therapie nicht signifikant. Die Urin-Analyse bei einer Subgruppe von 33 APA-Patienten bei Erstdiagnose des PHA und ein Jahr nach ADX ergab einen signifikanten Abfall der Kalziumausscheidung im Urin, sowie einen Anstieg der Phosphatausscheidung im Urin.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patienten mit PHA oftmals zusätzlich unter einem primären oder sekundären Hyperparathyreoidismus leiden, welcher durch operative oder medikamentöse Therapie des PHA abgemildert wird. Patienten, die von einem sHPT betroffen sind, scheinen einen schwereren Phänotyp des PHA zu entwickeln und leiden unter mehr kardiovaskulären Komorbiditäten als PHA-Patienten mit normwertigem iPTH.

9. Anhang

Studie, Geschlecht	Alter bei Diagnose PHA	Dauer Hypertension bei Diagnose PHA (Jahre)	RR syst/diast bei Diagnose PHA	Subtyp PHA	ADX (j/n)	RR sys/dia nach ADX/Spiro	Diagnose pHPT	PTX (j/n)	RR sys/dia nach PTX
Petramala, 2013 (w)	25	-	120/70 (mit β -Blocker)	APA	Ja	<130/80	Zur selben Zeit wie Diag PA	Nein	-
Hibi, 2013 (w)	62	5 Jahre refraktäre Hypertonie	168/107	APA	Ja	gebessert	Zur selben Zeit wie Diag PA	Ja (8 Monate nach ADX)	-
Chau, 2015 (w)	53	12	170/90 (mit antihypertensiver Medikation)	APA	Ja	gebessert	Zur selben Zeit wie Diag PA	Ja (1 Monat nach ADX)	Normal
Park-Sigal, 2013 (w)	33 (1986)	normotensiv	103/71	Kein NNVK	Nein	gebessert	1990	Ja (2009)	-
Kim, 2012 (w)	63	20	erhöht	APA	Nein	gebessert	5 Jahre nach Diag PA	Ja (zur Zeit der Diag pHPT)	-
Krysiak, 2011 (m)	8 Jahre nach PTX	-	-	-	-	-	8 Jahre vor Diag PA	Ja	-
Maniero, 2011 (m)	68 (2008)	-	215/122	APA	Ja (März 2009)	130/80	Sept. 2009	Ja (2010)	130/80
Honda, 2004 (w)	44 (1995)	-	192/118	APA	Ja (1999)	gebessert	Zur selben Zeit wie Diag PA	Ja (1999)	Gebessert
Fertig, 1980 (w)	51 (1967)	6	260/160	APA	Ja	normal	1977	Ja (1977)	-
Barkan, 1980 (w)	60	30	220/130	IHA	Nein	120/75	Zur selben Zeit wie Diag PA	Ja (6 Monate nach Diag)	-

Tab. 10a: Patienten mit PHA und pHPT aus der Literatur (Barkan et al., 1980; Chau et al., 2015; Fertig et al., 1980; Hibi et al., 2013; Honda et al., 2004; Kim et al., 2012; Krysiak, Kobielsz-Gembala, & Okopien, 2011; Maniero et al., 2011; Park-Sigal et al., 2013; Petramala et al., 2013). (Spiro: Spironolakton; Diag: Diagnose)

Studie, Geschlecht	ARQ bei Diagnose PHA	Ca (mmol/l) bei Diagnose PHA	Phosphat (mg/dl) bei Diagnose PHA	iPTH (pg/ml) bei Diagnose pHPT	Kreatinin (mg/dl) bei Diagnose PHA	25OH VitD (ng/ml) bei Diagnose PHA	Kardiovaskuläre Ereignisse
Petramala, 2013 (w)	190.9	1.52	-	148.0	-	-	Vorhofflattern, Kammerflimmern, LVH
Hibi, 2013 (w)	570.0	2.73	2.40	787.5	1.2	-	-
Chau, 2015 (w)	erhöht	1.70	0.65	243.0	1.2	-	-
Park-Sigal, 2013 (w)	erhöht	1.86	3.40	erhöht	0.7	15.0	Metabolische Knochenerkrankung
Kim, 2012 (w)	erhöht	2.95	-	83.2	-	-	-
Krysiak, 2011 (m)	-	-	-	-	-	-	-
Maniero, 2011 (m)	62.0	1.22	-	240.0	-	-	LVH
Honda, 2004 (w)	erhöht	2.56	2.30	93.0	0.7	-	EKG: prominente U-Wellen
Fertig, 1980 (w)	-	2.60	1.95	-	-	-	LVH
Barkan, 1980 (w)		3.05	1.70	230.0	0.8		

Tab. 10b: Patienten mit PHA und pHPT aus der Literatur (Barkan et al., 1980; Chau et al., 2015; Fertig et al., 1980; Hibi et al., 2013; Honda et al., 2004; Kim et al., 2012; Krysiak et al., 2011; Maniero et al., 2011; Park-Sigal et al., 2013; Petramala et al., 2013).

10. Literaturverzeichnis

- Abe, H., Kubota, K., Noie, T., Kimura, W., & Makuuchi, M. (1999). A rare combination consisting of primary hyperaldosteronism and glucagonoma. *Am J Gastroenterol*, *94*(5), 1397-1401.
- Adam, W. R., Koretsky, A. P., & Weiner, M. W. (1986). ³¹P-NMR in vivo measurement of renal intracellular pH: effects of acidosis and K⁺ depletion in rats. *Am J Physiol*, *251*(5 Pt 2), F904-910.
- Aggarwal, A., Prinz-Wohlgenannt, M., Tennakoon, S., Hobaus, J., Boudot, C., Mentaverri, R., et al. (2015). The calcium-sensing receptor: A promising target for prevention of colorectal cancer. *Biochim Biophys Acta*, *1853*(9), 2158-2167.
- Aloia, J. F., Patel, M., Dimaano, R., Li-Ng, M., Talwar, S. A., Mikhail, M., et al. (2008). Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr*, *87*(6), 1952-1958.
- Anderson, J. L., May, H. T., Horne, B. D., Bair, T. L., Hall, N. L., Carlquist, J. F., et al. (2010). Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol*, *106*(7), 963-968.
- Anderson, J. L., Vanwoerkom, R. C., Horne, B. D., Bair, T. L., May, H. T., Lappe, D. L., et al. (2011). Parathyroid hormone, vitamin D, renal dysfunction, and cardiovascular disease: dependent or independent risk factors? *Am Heart J*, *162*(2), 331-339 e332.
- Andersson, P., Rydberg, E., & Willenheimer, R. (2004). Primary hyperparathyroidism and heart disease--a review. *Eur Heart J*, *25*(20), 1776-1787.
- Andrade, J. S., Mangussi-Gomes, J. P., Rocha, L. A., Ohe, M. N., Rosano, M., das Neves, M. C., et al. (2014). Localization of ectopic and supernumerary parathyroid glands in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism: surgical description and correlation with preoperative ultrasonography and Tc99m-Sestamibi scintigraphy. *Braz J Otorhinolaryngol*, *80*(1), 29-34.
- Applewhite, M. K., & Schneider, D. F. (2014). Mild Primary Hyperparathyroidism: A Literature Review. *Oncologist*.
- Artaza, J. N., Mehrotra, R., & Norris, K. C. (2009). Vitamin D and the cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol*, *4*(9), 1515-1522.
- Asbach, E., Williams, T. A., & Reincke, M. (2016). Recent Developments in Primary Aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, *124*(6), 335-341.
- Aspray, T. J., Bowring, C., Fraser, W., Gittoes, N., Javaid, M. K., Macdonald, H., et al. (2014). National Osteoporosis Society Vitamin D Guideline Summary. *Age Ageing*.
- Auchus, R. J., Wians, F. H., Jr., Anderson, M. E., Dolmatch, B. L., Trimmer, C. K., Josephs, S. C., et al. (2010). What we still do not know about adrenal vein sampling for primary aldosteronism. *Horm Metab Res*, *42*(6), 411-415.
- Barkan, A., Marilus, R., Winkelsberg, G., Yeshurun, D., & Blum, I. (1980). Primary hyperparathyroidism: possible cause of primary hyperaldosteronism in a 60-year-old woman. *J Clin Endocrinol Metab*, *51*(1), 144-147.
- Beavan, S., Horner, A., Bord, S., Ireland, D., & Compston, J. (2001). Colocalization of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in human bone. *J Bone Miner Res*, *16*(8), 1496-1504.
- Beckers, A., Abs, R., Willems, P. J., van der Auwera, B., Kovacs, K., Reznik, M., et al. (1992). Aldosterone-secreting adrenal adenoma as part of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): loss of heterozygosity for polymorphic chromosome 11 deoxyribonucleic acid markers, including the MEN1 locus. *J Clin Endocrinol Metab*, *75*(2), 564-570.
- Benchetrit, S., Bernheim, J., & Podjarny, E. (2002). Normokalemic hyperaldosteronism in patients with resistant hypertension. *Isr Med Assoc J*, *4*(1), 17-20.
- Berberie, R. F., Emmett, M., & Breslau, N. A. (2005). Quiz page. Secondary hypertension with contralateral pheochromocytoma and aldosteronoma. *Am J Kidney Dis*, *46*(1), A51, e51-53.

- Bernini, G., Moretti, A., Lonzi, S., Bendinelli, C., Miccoli, P., & Salvetti, A. (1999). Renin-angiotensin-aldosterone system in primary hyperparathyroidism before and after surgery. *Metabolism*, *48*(3), 298-300.
- Betz, M. J., Degenhart, C., Fischer, E., Pallauf, A., Brand, V., Linsenmaier, U., et al. (2011). Adrenal vein sampling using rapid cortisol assays in primary aldosteronism is useful in centers with low success rates. *Eur J Endocrinol*, *165*(2), 301-306.
- Bhattacharya, S. K., Gandhi, M. S., Kamalov, G., Ahokas, R. A., Sun, Y., Gerling, I. C., et al. (2009). Myocardial remodeling in low-renin hypertension: molecular pathways to cellular injury in relative aldosteronism. *Curr Hypertens Rep*, *11*(6), 412-420.
- Bilezikian, J. P. (2012). Primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*, *18*(5), 781-790.
- Born-Frontsberg, E., & Quinkler, M. (2009). [Conn's syndrome]. *Internist (Berl)*, *50*(1), 17-26.
- Brandenburger, Y., Kennedy, E. D., Python, C. P., Rossier, M. F., Vallotton, M. B., Wollheim, C. B., et al. (1996). Possible role for mitochondrial calcium in angiotensin II- and potassium-stimulated steroidogenesis in bovine adrenal glomerulosa cells. *Endocrinology*, *137*(12), 5544-5551.
- Brennan, S. C., Mun, H. C., Leach, K., Kuchel, P. W., Christopoulos, A., & Conigrave, A. D. (2015). Receptor expression modulates calcium-sensing receptor mediated intracellular Ca²⁺ mobilization. *Endocrinology*, *156*(4), 1330-1342.
- Brondum-Jacobsen, P., Benn, M., Jensen, G. B., & Nordestgaard, B. G. (2012). 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, *32*(11), 2794-2802.
- Brossard, J. H., Whittom, S., Lepage, R., & D'Amour, P. (1993). Carboxyl-terminal fragments of parathyroid hormone are not secreted preferentially in primary hyperparathyroidism as they are in other hypercalcemic conditions. *J Clin Endocrinol Metab*, *77*(2), 413-419.
- Brown, E. M. (1983). Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab*, *56*(3), 572-581.
- Brown, J., de Boer, I. H., Robinson-Cohen, C., Siscovick, D. S., Kestenbaum, B., Allison, M., et al. (2015). Aldosterone, parathyroid hormone, and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*, *100*(2), 490-499.
- Brown, J. M., & Vaidya, A. (2014). Interactions between adrenal-regulatory and calcium-regulatory hormones in human health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, *21*(3), 193-201.
- Brown, J. M., Williams, J. S., Luther, J. M., Garg, R., Garza, A. E., Pojoga, L. H., et al. (2014). Human interventions to characterize novel relationships between the renin-angiotensin-aldosterone system and parathyroid hormone. *Hypertension*, *63*(2), 273-280.
- Brown, N. J. (2008). Aldosterone and vascular inflammation. *Hypertension*, *51*(2), 161-167.
- Brunaud, L., Germain, A., Zarnegar, R., Rancier, M., Alrasheedi, S., Caillard, C., et al. (2009). Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone (PTH) levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*, *146*(6), 1035-1041.
- Callender, G. G., & Udelsman, R. (2014). Surgery for primary hyperparathyroidism. *Cancer*.
- Carbone, L. D., Cross, J. D., Raza, S. H., Bush, A. J., Sepanski, R. J., Dhawan, S., et al. (2008). Fracture risk in men with congestive heart failure risk reduction with spironolactone. *J Am Coll Cardiol*, *52*(2), 135-138.
- Carlberg, C. (2014). The physiology of vitamin D- far more than calcium and bone. *Front Physiol*, *5*, 335.
- Catena, C., Colussi, G., Lapenna, R., Nadalini, E., Chiuch, A., Gianfagna, P., et al. (2007). Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension*, *50*(5), 911-918.
- Catena, C., Colussi, G., Nadalini, E., Chiuch, A., Baroselli, S., Lapenna, R., et al. (2008). Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med*, *168*(1), 80-85.

- Ceccoli, L., Ronconi, V., Giovannini, L., Marcheggiani, M., Turchi, F., Boscaro, M., et al. (2013). Bone health and aldosterone excess. *Osteoporos Int*, 24(11), 2801-2807.
- Chau, K., Holmes, D., Melck, A., & Chan-Yan, C. (2015). Secondary hypertension due to concomitant aldosterone-producing adenoma and parathyroid adenoma. *Am J Hypertens*, 28(2), 280-282.
- Cherradi, N., Rossier, M. F., Vallotton, M. B., & Capponi, A. M. (1996). Calcium stimulates intramitochondrial cholesterol transfer in bovine adrenal glomerulosa cells. *J Biol Chem*, 271(42), 25971-25975.
- Clark, O. H., Wilkes, W., Siperstein, A. E., & Duh, Q. Y. (1991). Diagnosis and management of asymptomatic hyperparathyroidism: safety, efficacy, and deficiencies in our knowledge. *J Bone Miner Res*, 6 Suppl 2, S135-142; discussion 151-132.
- Concistre, A., Petramala, L., Zinamosca, L., Settevendemmie, A., Corpaci, F., Marinelli, C., et al. (2015). Primary aldosteronism with concurrent primary hyperparathyroidism: clinical case load in a single centre. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 19(6), 971-976.
- Connell, J. M., MacKenzie, S. M., Freel, E. M., Fraser, R., & Davies, E. (2008). A lifetime of aldosterone excess: long-term consequences of altered regulation of aldosterone production for cardiovascular function. *Endocr Rev*, 29(2), 133-154.
- DeCarlo, K. E., & Agrawal, N. (2017). Double hit! A unique case of resistant hypertension. *BMJ Case Rep*, 2017.
- Deicher, R., Kirsch, B., Mullner, M., Kaczirek, K., Niederle, B., & Horl, W. H. (2005). Impact of parathyroidectomy on neutrophil cytosolic calcium in chronic kidney disease patients: a prospective parallel group trial. *J Intern Med*, 258(1), 67-76.
- Deo, R., Katz, R., Shlipak, M. G., Sotoodehnia, N., Psaty, B. M., Sarnak, M. J., et al. (2011). Vitamin D, parathyroid hormone, and sudden cardiac death: results from the Cardiovascular Health Study. *Hypertension*, 58(6), 1021-1028.
- Diederich, S., Bidlingmaier, M., Quinkler, M., & Reincke, M. (2007). [Diagnosis of primary hyperaldosteronism]. *Med Klin (Munich)*, 102(1), 16-21.
- Dobnig, H., Pilz, S., Scharnagl, H., Renner, W., Seelhorst, U., Wellnitz, B., et al. (2008). Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*, 168(12), 1340-1349.
- Dusso, A. S., Brown, A. J., & Slatopolsky, E. (2005). Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*, 289(1), F8-28.
- Eigelberger, M. S., & Clark, O. H. (2000). Surgical approaches to primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 29(3), 479-502.
- Fallo, F., Pilon, C., & Urbanet, R. (2012). Primary aldosteronism and metabolic syndrome. *Horm Metab Res*, 44(3), 208-214.
- Fallo, F., Rocco, S., Pagotto, U., Zangari, M., Luisetto, G., & Mantero, F. (1989). Aldosterone and pressor responses to angiotensin II in primary hyperparathyroidism. *J Hypertens Suppl*, 7(6), S192-193.
- Fardella, C. E., Mosso, L., Gomez-Sanchez, C., Cortes, P., Soto, J., Gomez, L., et al. (2000). Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(5), 1863-1867.
- Feldstein, C. A., Akopian, M., Pietrobelli, D., Olivieri, A., & Garrido, D. (2010). Long-term effects of parathyroidectomy on hypertension prevalence and circadian blood pressure profile in primary hyperparathyroidism. *Clin Exp Hypertens*, 32(3), 154-158.
- Ferriss, J. B., Brown, J. J., Cumming, A. M., Fraser, R., Lever, A. F., Peacock, M., et al. (1983). Primary hyperparathyroidism associated with primary hyperaldosteronism. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 103(3), 365-370.
- Fertig, A., Webley, M., & Lynn, J. A. (1980). Primary hyperparathyroidism in a patient with Conn's syndrome. *Postgrad Med J*, 56(651), 45-47.
- Fischer, E., Adolf, C., Pallauf, A., Then, C., Bidlingmaier, M., Beuschlein, F., et al. (2013). Aldosterone excess impairs first phase insulin secretion in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(6), 2513-2520.

- Fischer, E., Beuschlein, F., Bidlingmaier, M., & Reincke, M. (2011). Commentary on the Endocrine Society Practice Guidelines: Consequences of adjustment of antihypertensive medication in screening of primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord*, *12*(1), 43-48.
- Fischer, E., Hannemann, A., Rettig, R., Lieb, W., Nauck, M., Pallauf, A., et al. (2014). A high aldosterone to renin ratio is associated with high serum parathyroid hormone concentrations in the general population. *J Clin Endocrinol Metab*, *99*(3), 965-971.
- Fischer, E., Hanslik, G., Pallauf, A., Degenhart, C., Linsenmaier, U., Beuschlein, F., et al. (2012). Prolonged zona glomerulosa insufficiency causing hyperkalemia in primary aldosteronism after adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab*, *97*(11), 3965-3973.
- Fogari, R., Preti, P., Zoppi, A., Rinaldi, A., Fogari, E., & Mugellini, A. (2007). Prevalence of primary aldosteronism among unselected hypertensive patients: a prospective study based on the use of an aldosterone/renin ratio above 25 as a screening test. *Hypertens Res*, *30*(2), 111-117.
- Friedman, P. A. (1998). Codependence of renal calcium and sodium transport. *Annu Rev Physiol*, *60*, 179-197.
- Funder, J. W. (2016). Genetic disorders in primary aldosteronism-familial and somatic. *J Steroid Biochem Mol Biol*.
- Funder, J. W., Carey, R. M., Fardella, C., Gomez-Sanchez, C. E., Mantero, F., Stowasser, M., et al. (2008). Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, *93*(9), 3266-3281.
- Funder, J. W., Carey, R. M., Mantero, F., Murad, M. H., Reincke, M., Shibata, H., et al. (2016). The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, *101*(5), 1889-1916.
- Galati, S. J., Hopkins, S. M., Cheesman, K. C., Zhuk, R. A., & Levine, A. C. (2013). Primary aldosteronism: emerging trends. *Trends Endocrinol Metab*, *24*(9), 421-430.
- Garcia de la Torre, N., Wass, J. A., & Turner, H. E. (2003). Parathyroid adenomas and cardiovascular risk. *Endocr Relat Cancer*, *10*(2), 309-322.
- Giovannucci, E., Liu, Y., Hollis, B. W., & Rimm, E. B. (2008). 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med*, *168*(11), 1174-1180.
- Grant, F. D., Mandel, S. J., Brown, E. M., Williams, G. H., & Seely, E. W. (1992). Interrelationships between the renin-angiotensin-aldosterone and calcium homeostatic systems. *J Clin Endocrinol Metab*, *75*(4), 988-992.
- Gupta, M., Cheung, C. L., Hsu, Y. H., Demissie, S., Cupples, L. A., Kiel, D. P., et al. (2011). Identification of homogeneous genetic architecture of multiple genetically correlated traits by block clustering of genome-wide associations. *J Bone Miner Res*, *26*(6), 1261-1271.
- Hagstrom, E., Hellman, P., Larsson, T. E., Ingelsson, E., Berglund, L., Sundstrom, J., et al. (2009). Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation*, *119*(21), 2765-2771.
- Hannemann, A., & Wallaschofski, H. (2012). Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies--a review of the current literature. *Horm Metab Res*, *44*(3), 157-162.
- Hanslik, G., Wallaschofski, H., Dietz, A., Riester, A., Reincke, M., Allolio, B., et al. (2015). Increased prevalence of diabetes mellitus and the metabolic syndrome in patients with primary aldosteronism of the German Conn's Registry. *Eur J Endocrinol*, *173*(5), 665-675.
- Hasse, C., Sitter, H., Bachmann, S., Zielke, A., Koller, M., Nies, C., et al. (2000). How asymptomatic is asymptomatic primary hyperparathyroidism? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, *108*(4), 265-274.
- Hedback, G., & Oden, A. (1998). Increased risk of death from primary hyperparathyroidism--an update. *Eur J Clin Invest*, *28*(4), 271-276.
- Hedback, G. M., & Oden, A. S. (2002). Cardiovascular disease, hypertension and renal function in primary hyperparathyroidism. *J Intern Med*, *251*(6), 476-483.
- Hedman, C. J., Wiebe, D. A., Dey, S., Plath, J., Kemnitz, J. W., & Ziegler, T. E. (2014). Development of a sensitive LC/MS/MS method for vitamin D metabolites: 1,25 Dihydroxyvitamin D2&3

- measurement using a novel derivatization agent. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 953-954, 62-67.
- Helwig, J. J., Musso, M. J., Judes, C., & Nickols, G. A. (1991). Parathyroid hormone and calcium: interactions in the control of renin secretion in the isolated, nonfiltering rat kidney. *Endocrinology*, 129(3), 1233-1242.
- Hibi, Y., Hayakawa, N., Hasegawa, M., Ogawa, K., Shimizu, Y., Shibata, M., et al. (2013). Unmasked renal impairment and prolonged hyperkalemia after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism coexisting with primary hyperparathyroidism: report of a case. *Surg Today*.
- Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 357(3), 266-281.
- Hollenberg, A. N., & Arnold, A. (1991). Hypercalcemia with low-normal serum intact PTH: a novel presentation of primary hyperparathyroidism. *Am J Med*, 91(5), 547-548.
- Honda, M., Tsukada, T., Horiuchi, T., Tanaka, R., Yamaguchi, K., Obara, T., et al. (2004). Primary hyperparathyroidism associated with aldosterone-producing adrenocortical adenoma and breast cancer: relation to MEN1 gene. *Intern Med*, 43(4), 310-314.
- Hulter, H. N., Melby, J. C., Peterson, J. C., & Cooke, C. R. (1986). Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J Clin Hypertens*, 2(4), 360-370.
- Hundahl, S. A., Fleming, I. D., Fremgen, A. M., & Menck, H. R. (1999). Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*, 86(3), 538-544.
- Iglarz, M., Touyz, R. M., Viel, E. C., Amiri, F., & Schiffrin, E. L. (2004). Involvement of oxidative stress in the profibrotic action of aldosterone. Interaction with the renin-angiotension system. *Am J Hypertens*, 17(7), 597-603.
- Irvin, G. L., 3rd, Dembrow, V. D., & Prudhomme, D. L. (1991). Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. *Am J Surg*, 162(4), 299-302.
- Isales, C. M., Barrett, P. Q., Brines, M., Bollag, W., & Rasmussen, H. (1991). Parathyroid hormone modulates angiotensin II-induced aldosterone secretion from the adrenal glomerulosa cell. *Endocrinology*, 129(1), 489-495.
- Jespersen, B., Randlov, A., Abrahamsen, J., Fogh-Andersen, N., & Kanstrup, I. L. (1997). Effects of PTH(1-34) on blood pressure, renal function, and hormones in essential hypertension: the altered pattern of reactivity may counteract raised blood pressure. *Am J Hypertens*, 10(12 Pt 1), 1356-1367.
- Jiang, Y., Zhang, C., Ye, L., Su, T., Zhou, W., Jiang, L., et al. (2015). Factors affecting parathyroid hormone levels in different types of primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)*.
- Jorde, R., Bonna, K. H., & Sundsfjord, J. (2000). Primary hyperparathyroidism detected in a health screening. The Tromso study. *J Clin Epidemiol*, 53(11), 1164-1169.
- Jorde, R., Svartberg, J., & Sundsfjord, J. (2005). Serum parathyroid hormone as a predictor of increase in systolic blood pressure in men. *J Hypertens*, 23(9), 1639-1644.
- Judd, S. E., & Tangpricha, V. (2009). Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. *Am J Med Sci*, 338(1), 40-44.
- Kabadi, U. M. (1995). Renal calculi in primary hyperaldosteronism. *Postgrad Med J*, 71(839), 561-562.
- Kamalov, G., Bhattacharya, S. K., & Weber, K. T. (2010). Congestive heart failure: where homeostasis begets dyshomeostasis. *J Cardiovasc Pharmacol*, 56(3), 320-328.
- Kamycheva, E., Sundsfjord, J., & Jorde, R. (2004a). Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5th Tromso study. *Eur J Endocrinol*, 151(2), 167-172.
- Kamycheva, E., Sundsfjord, J., & Jorde, R. (2004b). Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromso Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 11(1), 69-74.
- Kim, Y. L., Jang, Y. W., Kim, J. T., Sung, S. A., Lee, T. S., Lee, W. M., et al. (2012). A rare case of primary hyperparathyroidism associated with primary aldosteronism, Hurthle cell thyroid cancer and meningioma. *J Korean Med Sci*, 27(5), 560-564.
- Kline, G. A., Harvey, A., Jones, C., Hill, M. H., So, B., Scott-Douglas, N., et al. (2008). Adrenal vein sampling may not be a gold-standard diagnostic test in primary aldosteronism: final diagnosis

- depends upon which interpretation rule is used. Variable interpretation of adrenal vein sampling. *Int Urol Nephrol*, 40(4), 1035-1043.
- Kongsbak, M., von Essen, M., Levring, T., Schjerling, P., Woetmann, A., Odum, N., et al. (2014). Vitamin D-binding protein controls T cell responses to vitamin D. *BMC Immunol*, 15(1), 35.
- Kovacs, L., Goth, M. I., Szabolcs, I., Dohan, O., Ferencz, A., & Szilagyi, G. (1998). The effect of surgical treatment on secondary hyperaldosteronism and relative hyperinsulinemia in primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*, 138(5), 543-547.
- Krysiak, R., Kobielski-Gembala, I., & Okopien, B. (2011). [Primary aldosteronism in a patient after surgical treatment of primary hyperparathyroidism]. *Przegl Lek*, 68(7), 388-390.
- Kulie, T., Groff, A., Redmer, J., Hounshell, J., & Schrage, S. (2009). Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med*, 22(6), 698-706.
- Kupers, E. M., Amar, L., Raynaud, A., Plouin, P. F., & Steichen, O. (2012). A clinical prediction score to diagnose unilateral primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(10), 3530-3537.
- Lee, J. H., O'Keefe, J. H., Bell, D., Hensrud, D. D., & Holick, M. F. (2008). Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*, 52(24), 1949-1956.
- Lenzini, L., Prisco, S., Vanderriale, P. E., Lerco, S., Torresan, F., Maiolino, G., et al. (2019). PTH Modulation by Aldosterone and Angiotensin II is Blunted in Hyperaldosteronism and Rescued by Adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab*, 104(9), 3726-3734.
- Letizia, C., Ferrari, P., Cotesta, D., Caliumi, C., Cianci, R., Cerci, S., et al. (2005). Ambulatory monitoring of blood pressure (AMBP) in patients with primary hyperparathyroidism. *J Hum Hypertens*, 19(11), 901-906.
- Li, H., Sun, Y., Zheng, H., Li, L., Yu, Q., & Yao, X. (2014). Parathyroid hormone-related protein overexpression protects goat mammary gland epithelial cells from calcium-sensing receptor activation-induced apoptosis. *Mol Biol Rep*.
- Lind, L., Ridefelt, P., Rastad, J., Akerstrom, G., & Ljunghall, S. (1994). Relationship between abnormal regulation of cytoplasmic calcium and elevated blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism. *J Hum Hypertens*, 8(2), 113-118.
- Ljunghall, S., Jakobsson, S., Joborn, C., Palmer, M., Rastad, J., & Akerstrom, G. (1991). Longitudinal studies of mild primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*, 6 Suppl 2, S111-116; discussion S121-114.
- Ljunghall, S., & Ljunggren, O. (1995). Regulation of bone cells by 1,25(OH)₂D₃. *Nephrol Dial Transplant*, 10 Suppl 4, 11-13; discussion 37-43.
- Loh, K. C., Koay, E. S., Khaw, M. C., Emmanuel, S. C., & Young, W. F., Jr. (2000). Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(8), 2854-2859.
- Lundgren, E., Lind, L., Palmer, M., Jakobsson, S., Ljunghall, S., & Rastad, J. (2001). Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followed up for 25 years. *Surgery*, 130(6), 978-985.
- Magnabosco, F. F., Tavares, M. R., & Montenegro, F. L. (2014). [Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 58(5), 562-571.
- Maniero, C., Fassina, A., Guzzardo, V., Lenzini, L., Amadori, G., Pelizzo, M. R., et al. (2011). Primary hyperparathyroidism with concurrent primary aldosteronism. *Hypertension*, 58(3), 341-346.
- Maniero, C., Fassina, A., Seccia, T. M., Toniato, A., Iacobone, M., Plebani, M., et al. (2012). Mild hyperparathyroidism: a novel surgically correctable feature of primary aldosteronism. *J Hypertens*, 30(2), 390-395.
- Marini, F., Cianferotti, L., Giusti, F., & Brandi, M. L. (2017). Molecular genetics in primary hyperparathyroidism: the role of genetic tests in differential diagnosis, disease prevention strategy, and therapeutic planning. A 2017 update. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 14(1), 60-70.

- Mateus-Hamdan, L., Beauchet, O., Bouvard, B., Legrand, E., Fantino, B., & Annweiler, C. (2013). High parathyroid hormone, but not low vitamin D concentrations, expose elderly inpatients to hypertension. *Geriatr Gerontol Int*, *13*(3), 783-791.
- Max, M. H. (1978). Surgical management of hyperparathyroidism. *Am Surg*, *44*(1), 51-53.
- Mayr, B. M., Schnabel, D., Dorr, H. G., & Schofl, C. (2015). GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: Gain and Loss of Function Mutations of the Calcium Sensing Receptor and Associated Proteins: Current Treatment Concepts. *Eur J Endocrinol*.
- Mazzocchi, G., Aragona, F., Malendowicz, L. K., & Nussdorfer, G. G. (2001). PTH and PTH-related peptide enhance steroid secretion from human adrenocortical cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, *280*(2), E209-213.
- Menezes, A. R., Lamb, M. C., Lavie, C. J., & DiNicolantonio, J. J. (2014). Vitamin D and atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol*.
- Miccoli, P., Materazzi, G., Baggiani, A., & Miccoli, M. (2011). Mini-invasive video-assisted surgery of the thyroid and parathyroid glands: a 2011 update. *J Endocrinol Invest*, *34*(6), 473-480.
- Michels, T. C., & Kelly, K. M. (2013). Parathyroid disorders. *Am Fam Physician*, *88*(4), 249-257.
- Milan, A., Magnino, C., Fabbri, A., Chiarlo, M., Bruno, G., Losano, I., et al. (2012). Left heart morphology and function in primary aldosteronism. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, *19*(1), 11-17.
- Millen, A. E., & Bodnar, L. M. (2008). Vitamin D assessment in population-based studies: a review of the issues. *Am J Clin Nutr*, *87*(4), 1102S-1105S.
- Milliez, P., Girerd, X., Plouin, P. F., Blacher, J., Safar, M. E., & Mourad, J. J. (2005). Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*, *45*(8), 1243-1248.
- Mirrahimov, A. E. (2015). Hypercalcemia of Malignancy: An Update on Pathogenesis and Management. *N Am J Med Sci*, *7*(11), 483-493.
- Miyauchi, A., Notoya, K., Mikuni-Takagaki, Y., Takagi, Y., Goto, M., Miki, Y., et al. (2000). Parathyroid hormone-activated volume-sensitive calcium influx pathways in mechanically loaded osteocytes. *J Biol Chem*, *275*(5), 3335-3342.
- Moe, S., & Drüeke, T. (2009). KDIGO LEITLINIEN ZUR KLINISCHEN DIAGNOSTIK,

BEWERTUNG, VORBEUGUNG UND BEHANDLUNG

VON STÖRUNGEN DES MINERAL- UND

KNOCHENSTOFFWECHSELS BEI CHRONISCHER

NIERENERKRANKUNG KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) *Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of CKD-MBD* Retrieved 29.09.2016

- Molina-Ayala, M., Ramirez-Renteria, C., Manguilar-Leon, A., Paul-Gaytan, P., & Ferreira-Hermosillo, A. (2015). A Rare Presentation of Primary Hyperparathyroidism with Concurrent Aldosterone-Producing Adrenal Carcinoma. *Case Rep Endocrinol*, *2015*, 910984.
- Monego, G., Arena, V., Pasquini, S., Stigliano, E., Fiaccavento, R., Leone, O., et al. (2009). Ischemic injury activates PTHrP and PTH1R expression in human ventricular cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol*, *104*(4), 427-434.
- Morfis, L., Smerdely, P., & Howes, L. G. (1997). Relationship between serum parathyroid hormone levels in the elderly and 24 h ambulatory blood pressures. *J Hypertens*, *15*(11), 1271-1276.
- Mulatero, P., Dluhy, R. G., Giacchetti, G., Boscaro, M., Veglio, F., & Stewart, P. M. (2005). Diagnosis of primary aldosteronism: from screening to subtype differentiation. *Trends Endocrinol Metab*, *16*(3), 114-119.
- Mulatero, P., Monticone, S., Bertello, C., Viola, A., Tizzani, D., Iannaccone, A., et al. (2013). Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, *98*(12), 4826-4833.

- Mulatero, P., Stowasser, M., Loh, K. C., Fardella, C. E., Gordon, R. D., Mosso, L., et al. (2004). Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(3), 1045-1050.
- Murray, T. M., Rao, L. G., Divieti, P., & Bringham, F. R. (2005). Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocr Rev*, 26(1), 78-113.
- Nawroth, P. P., & Ziegler, R. (2001). *Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. Berlin: Springer Verlag.
- Nilsson, I. L., Aberg, J., Rastad, J., & Lind, L. (1999). Endothelial vasodilatory dysfunction in primary hyperparathyroidism is reversed after parathyroidectomy. *Surgery*, 126(6), 1049-1055.
- Nilsson, I. L., Aberg, J., Rastad, J., & Lind, L. (2000). Left ventricular systolic and diastolic function and exercise testing in primary hyperparathyroidism-effects of parathyroidectomy. *Surgery*, 128(6), 895-902.
- Nilsson, I. L., Yin, L., Lundgren, E., Rastad, J., & Ekblom, A. (2002). Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in Europe--nationwide cohort analysis on mortality from nonmalignant causes. *J Bone Miner Res*, 17 Suppl 2, N68-74.
- Nussbaum, S. R., Zahradnik, R. J., Lavigne, J. R., Brennan, G. L., Nozawa-Ung, K., Kim, L. Y., et al. (1987). Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clin Chem*, 33(8), 1364-1367.
- Oertli, D., & Udelsman, R. (2012). *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Berlin, Germany: Springer-Verlag.
- Ogard, C. G., Engholm, G., Almdal, T. P., & Vestergaard, H. (2004). Increased mortality in patients hospitalized with primary hyperparathyroidism during the period 1977-1993 in Denmark. *World J Surg*, 28(1), 108-111.
- Olgaard, K., Lewin, E., Bro, S., Daugaard, H., Egjford, M., & Pless, V. (1994). Enhancement of the stimulatory effect of calcium on aldosterone secretion by parathyroid hormone. *Miner Electrolyte Metab*, 20(5), 309-314.
- Pacifici, R., Perry, H. M., 3rd, Shieber, W., Biglieri, E., Droke, D. M., & Avioli, L. V. (1987). Adrenal responses to subtotal parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int*, 41(3), 119-123.
- Palmer, M., Adami, H. O., Bergstrom, R., Jakobsson, S., Akerstrom, G., & Ljunghall, S. (1987). Survival and renal function in untreated hypercalcaemia. Population-based cohort study with 14 years of follow-up. *Lancet*, 1(8524), 59-62.
- Park-Sigal, J., Don, B. R., Porzig, A., Recker, R., Griswold, V., Sebastian, A., et al. (2013). Severe hypercalcemic hyperparathyroidism developing in a patient with hyperaldosteronism and renal resistance to parathyroid hormone. *J Bone Miner Res*, 28(3), 700-708.
- Perkovic, V., Hewitson, T. D., Kelynack, K. J., Martic, M., Tait, M. G., & Becker, G. J. (2003). Parathyroid hormone has a pro-sclerotic effect on vascular smooth muscle cells. *Kidney Blood Press Res*, 26(1), 27-33.
- Petramala, L., Savoriti, C., Zinamosca, L., Marinelli, C., Settevendemmie, A., Calvieri, C., et al. (2013). Primary aldosteronism with concurrent primary hyperparathyroidism in a patient with arrhythmic disorders. *Intern Med*, 52(18), 2071-2075.
- Petramala, L., Zinamosca, L., Settevendemmie, A., Marinelli, C., Nardi, M., Concistre, A., et al. (2014). Bone and mineral metabolism in patients with primary aldosteronism. *Int J Endocrinol*, 2014, 836529.
- Pilz, S., Kienreich, K., Drechsler, C., Ritz, E., Fahrleitner-Pammer, A., Gaksch, M., et al. (2012). Hyperparathyroidism in patients with primary aldosteronism: cross-sectional and interventional data from the GEOH study. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(1), E75-79.
- Pilz, S., Tomaschitz, A., Drechsler, C., Ritz, E., Boehm, B. O., Grammer, T. B., et al. (2010). Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography. *Eur Heart J*, 31(13), 1591-1598.

- Pilz, S., Tomaschitz, A., Marz, W., Cavalier, E., & Ritz, E. (2010). Aldosterone and parathyroid hormone: a complex and clinically relevant relationship. *Calcif Tissue Int*, *87*(4), 373-374.
- Pilz, S., Tomaschitz, A., Stepan, V., Obermayer-Pietsch, B., Fahrleitner-Pammer, A., Schweighofer, N., et al. (2009). Graz Endocrine Causes of Hypertension (GECOH) study: a diagnostic accuracy study of aldosterone to active renin ratio in screening for primary aldosteronism. *BMC Endocr Disord*, *9*, 11.
- Piovesan, A., Molineri, N., Casasso, F., Emmolo, I., Ugliengo, G., Cesario, F., et al. (1999). Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, *50*(3), 321-328.
- Pitt, B., Zannad, F., Remme, W. J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., et al. (1999). The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, *341*(10), 709-717.
- Plaza, S. M., & Lamson, D. W. (2005). Vitamin K2 in bone metabolism and osteoporosis. *Altern Med Rev*, *10*(1), 24-35.
- Politz, D., & Norman, J. (2007). Hyperparathyroidism in patients over 80: clinical characteristics and their ability to undergo outpatient parathyroidectomy. *Thyroid*, *17*(4), 333-339.
- Press, D. M., Siperstein, A. E., Berber, E., Shin, J. J., Metzger, R., Monteiro, R., et al. (2013). The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: a population-based analysis from the electronic medical record. *Surgery*, *154*(6), 1232-1237; discussion 1237-1238.
- Rafferty, B., Zanelli, J. M., Rosenblatt, M., & Schulster, D. (1983). Corticosteroidogenesis and adenosine 3', 5'- monophosphate production by the amino-terminal (1-34) fragment of human parathyroid hormone in rat adrenocortical cells. *Endocrinology*, *113*(3), 1036-1042.
- Rastegar, A., Agus, Z., Connor, T. B., & Goldberg, M. (1972). Renal handling of calcium and phosphate during mineralocorticoid "escape" in man. *Kidney Int*, *2*(5), 279-286.
- Reincke, M., Fischer, E., Gerum, S., Merkle, K., Schulz, S., Pallauf, A., et al. (2012). Observational study mortality in treated primary aldosteronism: the German Conn's registry. *Hypertension*, *60*(3), 618-624.
- Reincke, M., Meisinger, C., Holle, R., Quinkler, M., Hahner, S., Beuschlein, F., et al. (2010). Is primary aldosteronism associated with diabetes mellitus? Results of the German Conn's Registry. *Horm Metab Res*, *42*(6), 435-439.
- Reincke, M., Rump, L. C., Quinkler, M., Hahner, S., Diederich, S., Lorenz, R., et al. (2009). Risk factors associated with a low glomerular filtration rate in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, *94*(3), 869-875.
- Reincke, M., Seiler, L., & Rump, L. C. (2003). Normokaliämischer primärer Hyperaldosteronismus. *Dtsch Arztebl Int*, *100*(4), A-184/B-169/C-165.
- Resnick, L. M., & Laragh, J. H. (1985). Calcium metabolism and parathyroid function in primary aldosteronism. *Am J Med*, *78*(3), 385-390.
- Resnick, L. M., Muller, F. B., & Laragh, J. H. (1986). Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med*, *105*(5), 649-654.
- Richards, A. M., Espiner, E. A., Nicholls, M. G., Ikram, H., Hamilton, E. J., & Maslowski, A. H. (1988). Hormone, calcium and blood pressure relationships in primary hyperparathyroidism. *J Hypertens*, *6*(9), 747-752.
- Riester, A., Fischer, E., Degenhart, C., Reiser, M. F., Bidlingmaier, M., Beuschlein, F., et al. (2014). Age below 40 or a recently proposed clinical prediction score cannot bypass adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, *99*(6), E1035-1039.
- Ritz, E., & Tomaschitz, A. (2009). Aldosterone, a vasculotoxic agent--novel functions for an old hormone. *Nephrol Dial Transplant*, *24*(8), 2302-2305.
- Rocha, R., & Funder, J. W. (2002). The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular system. *Ann N Y Acad Sci*, *970*, 89-100.

- Roizen, J., & Levine, M. A. (2012). Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *J Chin Med Assoc*, *75*(9), 425-434.
- Rosa, J., Raska, I., Jr., Wichterle, D., Petrak, O., Strauch, B., Somloova, Z., et al. (2011). Pulse wave velocity in primary hyperparathyroidism and effect of surgical therapy. *Hypertens Res*, *34*(3), 296-300.
- Rosenberg, J., Pines, M., & Hurwitz, S. (1988). Stimulation of chick adrenal steroidogenesis by avian parathyroid hormone. *J Endocrinol*, *116*(1), 91-95.
- Rossi, E., Perazzoli, F., Negro, A., Sani, C., Davoli, S., Dotti, C., et al. (1998). Acute effects of intravenous sodium chloride load on calcium metabolism and on parathyroid function in patients with primary aldosteronism compared with subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens*, *11*(1 Pt 1), 8-13.
- Rossi, E., Sani, C., Perazzoli, F., Casoli, M. C., Negro, A., & Dotti, C. (1995). Alterations of calcium metabolism and of parathyroid function in primary aldosteronism, and their reversal by spironolactone or by surgical removal of aldosterone-producing adenomas. *Am J Hypertens*, *8*(9), 884-893.
- Rossi, G. P., Bernini, G., Caliumi, C., Desideri, G., Fabris, B., Ferri, C., et al. (2006). A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*, *48*(11), 2293-2300.
- Rossi, G. P., Di Bello, V., Ganzaroli, C., Sacchetto, A., Cesari, M., Bertini, A., et al. (2002). Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism. *Hypertension*, *40*(1), 23-27.
- Rossi, G. P., Ragazzo, F., Seccia, T. M., Maniero, C., Barisa, M., Calo, L. A., et al. (2012). Hyperparathyroidism can be useful in the identification of primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *Hypertension*, *60*(2), 431-436.
- Rossier, M. F., Burnay, M. M., Vallotton, M. B., & Capponi, A. M. (1996). Distinct functions of T- and L-type calcium channels during activation of bovine adrenal glomerulosa cells. *Endocrinology*, *137*(11), 4817-4826.
- Rostand, S. G., & Drueke, T. B. (1999). Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int*, *56*(2), 383-392.
- Rubin, M. R., Maurer, M. S., McMahon, D. J., Bilezikian, J. P., & Silverberg, S. J. (2005). Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, *90*(6), 3326-3330.
- Runyan, A. L., Chhokar, V. S., Sun, Y., Bhattacharya, S. K., Runyan, J. W., & Weber, K. T. (2005). Bone loss in rats with aldosteronism. *Am J Med Sci*, *330*(1), 1-7.
- Rutledge, M. R., Farah, V., Adeboye, A. A., Seawell, M. R., Bhattacharya, S. K., & Weber, K. T. (2013). Parathyroid hormone, a crucial mediator of pathologic cardiac remodeling in aldosteronism. *Cardiovasc Drugs Ther*, *27*(2), 161-170.
- Salahudeen, A. K., Thomas, T. H., Sellars, L., Tapster, S., Keavey, P., Farndon, J. R., et al. (1989). Hypertension and renal dysfunction in primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy. *Clin Sci (Lond)*, *76*(3), 289-296.
- Salcuni, A. S., Palmieri, S., Carnevale, V., Morelli, V., Battista, C., Guarnieri, V., et al. (2012). Bone involvement in aldosteronism. *J Bone Miner Res*, *27*(10), 2217-2222.
- Saleh, F. N., Schirmer, H., Sundsfjord, J., & Jorde, R. (2003). Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J*, *24*(22), 2054-2060.
- Sariakjali, B., Jamaspishvili, E., Evran, M., Sert, M., & Tetiker, T. (2015). Primary hyperparathyroidism in a patient with primary aldosteronism. *BMC Res Notes*, *8*, 310.
- Saussine, C., Judes, C., Massfelder, T., Musso, M. J., Simeoni, U., Hannedouche, T., et al. (1993). Stimulatory action of parathyroid hormone on renin secretion in vitro: a study using isolated rat kidney, isolated rabbit glomeruli and superfused dispersed rat juxtaglomerular cells. *Clin Sci (Lond)*, *84*(1), 11-19.
- Savard, S., Amar, L., Plouin, P. F., & Steichen, O. (2013). Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension*, *62*(2), 331-336.

- Schiffli, H., & Lang, S. M. (2011). Hypertension Secondary to PHPT: Cause or Coincidence? *Int J Endocrinol*, 2011, 974647.
- Schiffrin, E. L. (2006). Effects of aldosterone on the vasculature. *Hypertension*, 47(3), 312-318.
- Schirpenbach, C., & Reincke, M. (2007). Primary aldosteronism: current knowledge and controversies in Conn's syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 3(3), 220-227.
- Schirpenbach, C., Segmiller, F., Diederich, S., Hahner, S., Lorenz, R., Rump, L. C., et al. (2009). The diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism in Germany: results on 555 patients from the German Conn Registry. *Dtsch Arztebl Int*, 106(18), 305-311.
- Schnabel, D., & Schönau, E. (2016). Primärer Hyperparathyreoidismus. *AWMF Leitlinien* Retrieved 29.09.2016
- Sechi, L. A., Novello, M., Lapenna, R., Baroselli, S., Nadalini, E., Colussi, G. L., et al. (2006). Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA*, 295(22), 2638-2645.
- Silver, J., & Naveh-Many, T. (2010). FGF23 and the parathyroid glands. *Pediatr Nephrol*, 25(11), 2241-2245.
- Silverberg, S. J., Bilezikian, J. P., Bone, H. G., Talpos, G. B., Horwitz, M. J., & Stewart, A. F. (1999). Therapeutic controversies in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 84(7), 2275-2285.
- Silverberg, S. J., Lewiecki, E. M., Mosekilde, L., Peacock, M., & Rubin, M. R. (2009). Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(2), 351-365.
- Sivula, A., & Ronni-Sivula, H. (1984). The changing picture of primary hyperparathyroidism in the years 1956-1979. *Ann Chir Gynaecol*, 73(6), 319-324.
- Sotornik, I., Stribrna, J., Hronova, J., Kocandrla, V., Janata, V., Taborsky, P., et al. (1993). [Changes in plasma renin and aldosterone after parathyroidectomy in patients with hyperparathyroidism]. *Cas Lek Cesk*, 132(2), 45-49.
- Spat, A., & Hunyady, L. (2004). Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways. *Physiol Rev*, 84(2), 489-539.
- Stefenelli, T., Abela, C., Frank, H., Koller-Strametz, J., & Niederle, B. (1997). Time course of regression of left ventricular hypertrophy after successful parathyroidectomy. *Surgery*, 121(2), 157-161.
- Stowasser, M. (2001). New perspectives on the role of aldosterone excess in cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 28(10), 783-791.
- Stowasser, M., Gordon, R. D., Rutherford, J. C., Nikwan, N. Z., Daunt, N., & Slater, G. J. (2001). Diagnosis and management of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2(3), 156-169.
- Suh, J. M., Cronan, J. J., & Monchik, J. M. (2008). Primary hyperparathyroidism: is there an increased prevalence of renal stone disease? *AJR Am J Roentgenol*, 191(3), 908-911.
- Swedberg, K., Eneroth, P., Kjekshus, J., & Wilhelmsen, L. (1990). Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation*, 82(5), 1730-1736.
- Tomaschitz, A., Kienreich, K., Fahrleitner-Pammer, A., Amrein, K., & Pilz, S. (2011). Interaktionen zwischen Aldosteron und Parathormon. *Ärzte Woche*, 39.
- Tomaschitz, A., & Pilz, S. (2014). Interplay between sodium and calcium regulatory hormones: a clinically relevant research field. *Hypertension*, 63(2), 212-214.
- Tomaschitz, A., Pilz, S., Ritz, E., Grammer, T., Drechsler, C., Boehm, B. O., et al. (2010). Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chim Acta*, 411(17-18), 1354-1360.
- Tomaschitz, A., Pilz, S., Ritz, E., Meinitzer, A., Boehm, B. O., & Marz, W. (2010). Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Eur Heart J*, 31(10), 1237-1247.

- Tomaschitz, A., Pilz, S., Rus-Machan, J., Meinitzer, A., Brandenburg, V. M., Scharnagl, H., et al. (2015). Interrelated aldosterone and parathyroid hormone mutually modify cardiovascular mortality risk. *Int J Cardiol*, *184*, 710-716.
- Tomaschitz, A., Ritz, E., Pieske, B., Fahrleitner-Pammer, A., Kienreich, K., Horina, J. H., et al. (2012). Aldosterone and parathyroid hormone: a precarious couple for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*, *94*(1), 10-19.
- Tomaschitz, A., Ritz, E., Pieske, B., Rus-Machan, J., Kienreich, K., Verheyen, N., et al. (2014). Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. *Metabolism*, *63*(1), 20-31.
- Tomaschitz, A., Verheyen, N., Meinitzer, A., Pieske, B., Belyavskiy, E., Brussee, H., et al. (2016). Effect of eplerenone on parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism: results from the EPATH randomized, placebo-controlled trial. *J Hypertens*, *34*(7), 1347-1356.
- Urena, P., Kong, X. F., Abou-Samra, A. B., Juppner, H., Kronenberg, H. M., Potts, J. T., Jr., et al. (1993). Parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acids are widely distributed in rat tissues. *Endocrinology*, *133*(2), 617-623.
- Usdin, T. B., Bonner, T. I., Harta, G., & Mezey, E. (1996). Distribution of parathyroid hormone-2 receptor messenger ribonucleic acid in rat. *Endocrinology*, *137*(10), 4285-4297.
- Vaidya, A., Curhan, G. C., Paik, J. M., Kronenberg, H., & Taylor, E. N. (2015). Hypertension, Antihypertensive Medications, and Risk of Incident Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, *100*(6), 2396-2404.
- van Ballegooijen, A. J., Reinders, I., Visser, M., Dekker, J. M., Nijpels, G., Stehouwer, C. D., et al. (2013). Serum parathyroid hormone in relation to all-cause and cardiovascular mortality: the Hoorn study. *J Clin Endocrinol Metab*, *98*(4), E638-645.
- VanHouten, J. N., Dann, P., Stewart, A. F., Watson, C. J., Pollak, M., Karaplis, A. C., et al. (2003). Mammary-specific deletion of parathyroid hormone-related protein preserves bone mass during lactation. *J Clin Invest*, *112*(9), 1429-1436.
- Vantrimpont, P., Rouleau, J. L., Ciampi, A., Harel, F., de Champlain, J., Bichet, D., et al. (1998). Two-year time course and significance of neurohumoral activation in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. *Eur Heart J*, *19*(10), 1552-1563.
- Vestergaard, P., Mollerup, C. L., Frokjaer, V. G., Christiansen, P., Blichert-Toft, M., & Mosekilde, L. (2003). Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg*, *27*(2), 216-222.
- Vonend, O., Ockenfels, N., Gao, X., Allolio, B., Lang, K., Mai, K., et al. (2011). Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry. *Hypertension*, *57*(5), 990-995.
- Vonend, O., Stegbauer, J., Kokulinsky, P., Adams, S., Liermann, D., Hahn, K., et al. (2007). [Comparison of adrenal imaging and selective adrenal vein sampling in primary hyperaldosteronism]. *Dtsch Med Wochenschr*, *132*(46), 2436-2441.
- Walgenbach, S., Hommel, G., & Junginger, T. (2000). Outcome after surgery for primary hyperparathyroidism: ten-year prospective follow-up study. *World J Surg*, *24*(5), 564-569; discussion 569-570.
- Wallis, D. E., Penckofer, S., & Sizemore, G. W. (2008). The "sunshine deficit" and cardiovascular disease. *Circulation*, *118*(14), 1476-1485.
- Wiederkehr, A., Szanda, G., Akhmedov, D., Matak, C., Heizmann, C. W., Schoonjans, K., et al. (2011). Mitochondrial matrix calcium is an activating signal for hormone secretion. *Cell Metab*, *13*(5), 601-611.
- Wolf-Maier, K., Cooper, R. S., Banegas, J. R., Giampaoli, S., Hense, H. W., Joffres, M., et al. (2003). Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*, *289*(18), 2363-2369.
- Wolfe, R. A., Ashby, V. B., Milford, E. L., Ojo, A. O., Ettenger, R. E., Agodoa, L. Y., et al. (1999). Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*, *341*(23), 1725-1730.

- Wu, B., Wang, O., Jiang, Y., Li, M., Xing, X., & Xia, W. (2017). Atypical skeletal manifestations of rickets in a familial hypocalciuric hypercalcemia patient. *Bone Res*, 5, 17001.
- Wu, J. X., & Yeh, M. W. (2016). Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Diagnostic Pitfalls and Surgical Intervention. *Surg Oncol Clin N Am*, 25(1), 77-90.
- Yeh, M. W., Ituarte, P. H., Zhou, H. C., Nishimoto, S., Liu, I. L., Harari, A., et al. (2013). Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(3), 1122-1129.
- Young, W. F. (2007). Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 66(5), 607-618.
- Young, W. F., Stanson, A. W., Thompson, G. B., Grant, C. S., Farley, D. R., & van Heerden, J. A. (2004). Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery*, 136(6), 1227-1235.
- Yu, N., Donnan, P. T., & Leese, G. P. (2011). A record linkage study of outcomes in patients with mild primary hyperparathyroidism: the Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*, 75(2), 169-176.
- Yusuf, J., Khan, M. U., Cheema, Y., Bhattacharya, S. K., & Weber, K. T. (2012). Disturbances in calcium metabolism and cardiomyocyte necrosis: the role of calcitropic hormones. *Prog Cardiovasc Dis*, 55(1), 77-86.
- Zannad, F., McMurray, J. J., Krum, H., van Veldhuisen, D. J., Swedberg, K., Shi, H., et al. (2011). Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*, 364(1), 11-21.
- Zeiger, M. A., Thompson, G. B., Duh, Q. Y., Hamrahian, A. H., Angelos, P., Elaraj, D., et al. (2009). American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocr Pract*, 15(5), 450-453.
- Zhang, Y., & Feng, B. (2016). The association of serum parathyroid hormone and calcium levels with primary aldosteronism: a meta-analysis. *Minerva Endocrinol*.
- Zhao, Y., Liao, S., He, J., Jin, Y., Fu, H., Chen, X., et al. (2014). Association of vitamin d receptor gene polymorphisms with metabolic syndrome: a case-control design of population-based cross-sectional study in North China. *Lipids Health Dis*, 13(1), 129.

11. Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Martin Reincke, Direktor der Medizinischen Klinik Ziemssenstrasse der LMU, danke ich herzlich für die Aufnahme in den Arbeitskreis des Conn-Registers, die Überlassung des Themas meiner Arbeit, sowie für seine freundliche Unterstützung.

Ein großer Dank geht an meine Betreuerin, Frau Dr. Evelyn Asbach, die mir mit Rat und Tat wohlwollend zur Seite stand.

Für ihre jederzeit offenen Ohren und ihre Hilfe möchte ich mich bei Susanne Schmid, Nina Nirschl, Friederike Konrad und Frau Dr. Anna Dietz herzlich bedanken.

Auch danke ich meinen Mit-Doktoranden, insbesondere Antonia Kellnar, die mir bei so manchem „Computer-Problem“ weiterhalf.

Ich danke meinem Ehemann, Osair Bekeran, der immer an mich und diese Arbeit geglaubt hat.

Besonders danke ich meinen Eltern und Großeltern, die mir das Studium und die Promotion finanziell ermöglicht haben und mich immer auf liebevollste Weise unterstützen.

12. Eidesstattliche Versicherung

Bekeran, Margareta

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„HyperPaPHA“ – Koinzidenz von HyperParathyreoidismus und Primärem HyperAldosteronismus im Deutschen Conn-Register

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 07.08.2022

Margareta Bekeran

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin