

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie,
Hepatologie und Endokrinologie, Charité Campus Mitte
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

*Kardio- und zerebrovaskuläre Komorbiditäten bei
hypo- und normokaliämischem Hyperaldosteronismus:
Ergebnisse des Deutschen Conn - Registers*

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Eric Born-Frontsberg
aus Potsdam

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Quinkler
 2. Prof. Dr. med. S. R. Bornstein
 3. Prof. Dr. S. Petersenn

Datum der Promotion: 08.04.2011

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	
1.1 Definition des primären Hyperaldosteronismus	1
1.2 Pathophysiologie, Epidemiologie und Klassifikation	1
1.3 Klinische Charakteristika und Differentialdiagnosen	3
1.4 Effekte des primären Hyperaldosteronismus	5
1.4.1 Aldosteron und Blutgefäße	5
1.4.2 Aldosteron und Herz	6
1.4.3 Aldosteron und zerebrovaskuläre Folgen	7
1.4.4 Aldosteron und Nieren	8
2. Ziel der Arbeit	9
3. Methodik	10
4. Studienpopulation	12
5. Statistische Methoden	13
6. Resultate	
6.1. Charakteristika der Studienpopulation	13
6.2. Verteilung der Hypokaliämie über die Altersgruppen	14
6.3. Blutdruck und antihypertensive Medikation	15
6.4. Aldosteronwerte und Komorbiditäten	16
6.5. Komorbiditäten	20
6.5.1. Zerebrovaskuläre Komorbiditäten	21
6.5.2. Kardiovaskuläre Komorbiditäten	22
6.5.3. Erkrankungen des peripher-vaskulären Systems	23
6.5.4. Chronische Niereninsuffizienz	24

6.5.5. Schlafapnoe	24
6.5.6. Tumorgrößen der Conn-Adenome und Komorbiditäten	25
6.5.7. Psychologische Aspekte	27
7. Diskussion	28
7.1. Zerebrovaskuläre Komplikationen	29
7.2. Kardiovaskuläre Komplikationen	30
7.3. Komplikationen des peripher-vaskulären Systems	33
7.4. Primärer Hyperaldosteronismus und Niereninsuffizienz	34
7.5. Schlafapnoe	36
7.6. Tumorgröße der Conn-Adenome und Komorbiditäten	37
7.7. Psychologische Aspekte des primären Hyperaldosteronismus	39
8. Einschränkungen der Studie	40
9. Zusammenfassung	40
10. Referenzverzeichnis	43
11. Lebenslauf	51
12. Publikationsliste	53
13. Danksagung	54
14. Eidesstattliche Erklärung	55

Verzeichnis der Abkürzungen

ACE	Angiotensin-converting enzyme
AP	Angina pectoris
APA	aldosteronproduzierendes Adenom
ARQ	Aldosteron-Renin-Quotient
BMI	body mass index
CT	Computertomographie
EH	essentielle Hypertonie
HOMA	Homeostasis Model Assessment
IBH	idiopathische bilaterale Hyperplasie
KA	Koronarangioplastie
KI	Konfidenzintervall
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MI	Myokardinfarkt
MR	Mineralokortikoidrezeptor
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
n	Anzahl (number) der Patienten
OR	Odds Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PHA	primärer Hyperaldosteronismus
PRA	Plasma-Renin-Aktivität
PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SEM	Standardfehler des Mittelwertes (standard error of the mean)
SHA	sekundärer Hyperaldosteronismus
TIA	transiente ischämische Attacke
TVT	tiefe Venenthrombose

SI-Einheiten

mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	SI-Einheit Millimol je Liter
pmol/l	SI-Einheit Picomol/l
pg/ml	SI-Einheit Picogramm je Milliliter

Tabellen - und Abbildungsverzeichnis

Tab. 1	Unterformen des primären Hyperaldosteronismus	3
Tab. 2	Symptome des primären Hyperaldosteronismus	4
Tab. 3	Klinische und biochemische Daten der Patienten in Abhängigkeit von der Größe des APA	26
Tab. 4	Klinische und biochemische Daten aus der Nachbeobachtung der Patientensubgruppe abhängig von der Größe des APA	27
Tab. 5	Faktoren, die Hinweise für eine Verbesserung der Hypertonie nach Adrenalectomie bei Vorliegen eines aldosteronproduzierenden Adenoms	38
Abb. 1	Kaliumwerte bei hypo- und normokaliämischem PHA	14
Abb. 2	Altersverteilung der Patienten mit hypokaliämischem und normokaliämischem PHA	14
Abb. 3	Blutdrücke bei hypo- und normokaliämischem PHA	15
Abb. 4	Dauer der Hypertonie vor erstem Aufenthalt	15
Abb. 5	Die am häufigsten verwendeten Medikamente im Conn-Register	16
Abb. 6	Aldosteronwerte im Vergleich Hypo- vs. Normokaliämie	17

Abb. 7	Komorbiditätsereignisse aller Patienten mit PHA abhängig von der Aldosteronkonzentration im Serum	17
Abb. 8	Komorbiditätsereignisse aller Patienten mit PHA abhängig von der Aldosteronkonzentration im Serum im Vergleich zwischen Hypo- und Normokaliämie	18
Abb. 9	Komorbiditätsereignisse für die Haupterkrankungsgruppen abhängig von der Aldosteronkonzentration im Serum	19
Abb. 10	Prävalenzen im Vergleich zwischen normo- und hypokaliämischem PHA für die Hauptkomorbiditätsgruppen	20
Abb. 11	Prävalenzen der Komorbiditätshauptgruppen in Abhängigkeit von der Kaliumkonzentration	21
Abb. 12	Zerebrovaskuläre Komorbiditäten im Vergleich zwischen normo- und hypokaliämischem PHA	22
Abb. 13	Kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zwischen normo- und hypokaliämischem PHA	23
Abb. 14	Erkrankungen des peripher-vaskulären Gefäßsystems im Vergleich zwischen normo- und hypokaliämischem PHA	24
Abb. 15	Übersicht der Patienten mit chirurgischer Behandlung des PHA	25

1. Einleitung

1.1 Definition des primären Hyperaldosteronismus

Die 1955 erstmals durch J. W. Conn beschriebene klassische Form des primären Hyperaldosteronismus (PHA) ist durch die klinischen Charakteristika Bluthochdruck, Hypokaliämie und metabolische Alkalose gekennzeichnet [17].

Der PHA ist eine Erkrankung der Nebennieren, die mit einer erhöhten Produktion und Sekretion des Mineralokortikoids Aldosteron einhergeht, welche teilweise oder vollständig unabhängig vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) sind. Als Conn-Syndrom bezeichnet man einen PHA wenn er auf dem Boden eines aldosteronproduzierenden Adenoms (APA) entsteht. Im Gegensatz dazu wird die Aldosteronerhöhung beim sekundären Hyperaldosteronismus (SHA) durch eine erhöhte Plasma-Renin-Aktivität (PRA) und Angiotensin-II-Konzentration bewirkt.

1.2 Pathophysiologie, Epidemiologie und Klassifikation

Im Regelkreis des RAAS wird aus dem juxtaglomerulären Apparat der Nieren Renin freigesetzt. Die Sekretion von Renin wird durch eine Erniedrigung des Blutdruckes, der Durchblutung des Glomerulum, der glomerulären Filtrationsrate oder der Natriumkonzentration sowie nach Aktivierung durch das sympathische Nervensystem hervorgerufen. Renin führt zur Entstehung von Angiotensin-I aus Angiotensinogen. Aus Angiotensin-I wird durch enzymatische Umwandlung mittels ACE Angiotensin-II welches wiederum die Ausschüttung von Aldosteron auslöst. Aldosteron führt zu einem Anstieg des Extrazellular- und Plasmavolumens durch verstärkte Natriumretention und der damit verbundenen Wasserrückresorption aus dem Urin ins Blut über den epithelialen Natriumkanal (ENaC) und die Na-K-ATPase im distalen Tubulus und den Sammelrohren der Nieren. Zusammen mit der vasokonstriktiven Wirkung von Angiotensin-II bewirkt Aldosteron so eine Erhöhung des Blutdrucks. Bei einem Aldosteronexzess kommt es zur verstärkten Natrium- und Wasserretention, zur Hypokaliämie und metabolischen Alkalose.

Mit einer Prävalenz von ca. 0,5 - 2% ursprünglich als ein seltenes Krankheitsbild angesehen [17, 64], entwickelte sich der PHA innerhalb der letzten 15 Jahre zur häufigsten Form der sekundären Hypertonie, die mindestens 8-10% aller Patienten mit Hypertonie

betrifft [5, 49, 50, 81, 85]. Diese Steigerung erklärt sich vorrangig aus der Entdeckung der normokaliämischen Variante des PHA und der verbesserten Screeningmethode, mit Verwendung des Aldosteron/Renin-Quotienten [1, 25, 30, 39, 41, 63, 65, 86]. In der kürzlich in Italien mit 1180 unselektierten, hypertensiven Patienten durchgeführten multizentrischen PAPPY-Studie [76, 77] wurde bei 4,8% der Patienten ein APA und bei 6,4% eine idiopathische bilaterale Hyperplasie (IBH) diagnostiziert. Speziell in dieser Studie konnten Einschränkungen bei der Bewertung der Ergebnisse durch Untersuchung einer breiten Patientenkohorte, Durchführung von Bestätigungstests bei der Diagnose des PHA und der histologischen und klinischen Unterscheidung zwischen einem APA und der IBH stark reduziert werden. Dies untermauert die starke Validität der Ermittlung einer Prävalenz des PHA von ca. 10% unter der Bevölkerung mit Hypertonie. Ähnliches konnte in einer Studie an 118 Patienten, die Teil einer größeren epidemiologischen Studie waren, nachgewiesen werden. Der Aldosteron/Renin-Quotient (ARQ) wurde unter antihypertensiver Therapie, 2 Wochen nach Beendigung der Therapie, nach 4 Tagen kochsalzreicher Diät und nach Furosemid-induzierter Diurese gemessen. Ein PHA wurde biochemisch durch supprimierte Plasmareninaktivität und erhöhte Aldosteronausscheidung im Urin diagnostiziert. Darauf basierend ergab sich eine Prävalenz des PHA von 13% [87]. Bei Patienten mit resistenter Hypertonie ist die Prävalenz des PHA sogar noch höher. In einer Studie von Calhoun *et al.* von 2002 untersuchte man 88 Patienten, die wegen resistenter Hypertonie behandelt wurden. Bei 18-20% der Patienten konnte ein PHA festgestellt werden [9]. Zu einer weiteren, dazu kongruenten Erkenntnis gelang Mosso *et al.* [49] in einer Studie, die an über 600 Patienten mit Hypertonie durchgeführt worden ist. Hier zeigte sich eine Relation zwischen der Schwere einer Hypertonie und der Prävalenz von PHA. Die Schwere wurde nach der Leitlinie des „Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure“ in 3 Stufen unterteilt: Stufe 1 von 140-159/90-99 mm Hg, Stufe 2 von 160-179/100-109 mm Hg und Stufe 3 alles über 180/110 mm Hg. In Stufe 1 kam ein PHA bei 2%, in Stufe 2 bei 8% und in Stufe 3 bei 13% der Patienten vor. Diese hohe Prävalenz bei Patientenkohorten, die wegen resistenter Hypertonie in dafür speziellen Kliniken behandelt wurden, konnte noch in weiteren Studien nachgewiesen werden. So fanden beispielsweise Gallay *et al.* [25] 2001 bei 17% und Eide *et al.* [20] 2004 bei 23% von 90 hypertensiven Patienten einen PHA. Die häufigste Ursache für PHA in seiner klassischen hypokaliämischen Form ist mit ca. 75% APA und zu ca. 25% die IBH. Letz-

tere tritt als zwei-, selten als einseitige Hyperplasie in entweder makro- oder mikronodulärer Ausprägung auf. Bei der normokaliämischen Variante des PHA ist das Verhältnis umgekehrt: in ca. 75% liegt eine bilaterale Hyperplasie und in ca. 25% ein Adenom vor. Auf diese Zahlen bezogen bedeutet dies, dass bei einer Inzidenz der Hypertonie von 25 Mio. Menschen in Deutschland ca. 2,5 Mio. potenziell einen PHA haben, wovon etwa 0,75% Mio. ein APA und etwa 1,75 Mio. eine IBH aufweisen [3, 64]. Weitere Formen sind in **Tabelle 1** aufgelistet.

Tab. 1 Unterformen des primären Hyperaldosteronismus			
Unterform	Häufigkeit	Merkmal	Therapie
Idiopathische bilaterale Hyperplasie	Ca. 70% der Fälle	Häufiger mit Normokaliämie	MR-Antagonist
Aldosteronproduzierendes Adenom	Ca. 30% der Fälle	Häufiger mit Hypokaliämie	Unilaterale Adrenalektomie
Unilaterale Hyperplasie	Selten	Variabel	Unilaterale Adrenalektomie
Familiärer Hyperaldosteronismus Typ I: glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus	<1%	Autosomal-dominant, chimäres Gen aus Aldosteronsynthese und 11 β -Hydroxylase; Hypertonus im jugendlichen Alter, kein Ansprechen auf übliche Antihypertensiva	Dexamethason, Prednisolon
Familiärer Hyperaldosteronismus Typ II	<1%	Familiäres Auftreten von Adenom und/oder Nebennierenhyperplasie; autosomal-dominant, unbekannter Genlocus	Unilaterale Adrenalektomie bzw. MR-Antagonist
Aldosteronproduzierendes Karzinom	Sehr selten	Meist große adrenale Raumforderung, infiltrativ, Bildung weiterer Steroidhormone	Adrenalektomie, Mitotane, Chemotherapie
MR: Mineralokortikoidrezeptor			

1.3 Klinische Charakteristika und Differentialdiagnosen

Als Konsequenz der autonomen Produktion von Aldosteron bei PHA weisen betroffene Patienten einen erhöhten Blutdruck und Störungen im Elektrolythaushalt für Kalium und Natrium auf. Symptome der Erkrankung können Kopfschmerzen, Muskelschwäche und -krämpfe, Parästhesie, verstärkte Harnproduktion und -ausscheidung, Hypernatriämie, ein verstärktes Durstgefühl und Herzrhythmusstörungen sein [1, 17, 61]. Meist jedoch treten abgesehen von Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit nur wenige Beschwerden bei den Patienten auf. So kommt aufgrund der ungefähren Verteilung der Prävalenz von $\frac{1}{3}$ APA : $\frac{2}{3}$ IBH eine Hypokaliämie nur bei etwa einem Drittel der Patienten vor, der

Rest hat vorrangig einen erhöhten Blutdruck, da die Hypokaliämie häufiger bei einem Adenom zu finden ist. In **Tabelle 2** ist ein Überblick über die Symptome des klassischen hypokaliämischen Conn-Syndroms und ihre Häufigkeit dargestellt.

Der systolische Blutdruck liegt im Schnitt bei 160-180 mm Hg, jedoch sind auch exzessiver Bluthochdruck und maligne Formen beschrieben worden [53, 93]. Ursachen für den SHA sind beispielsweise starker Blutverlust, extravaskulärer Verlust von Salz und Wasser, mechanische Obstruktion von Nierengefäßen, iatrogen durch Medikamente (Diuretika, Kontrazeptiva) oder auch eine Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparats (Bartter-Syndrom) [63]. Bei beiden Varianten des Hyperaldosteronismus, PHA und SHA, sind die Konzentration von Aldosteron im Plasma und Urin erhöht. Die PRA bzw. Reninkonzentration hingegen ist bei PHA supprimiert und bei SHA erhöht. Daher ist es zur Differenzierung des Hyperaldosteronismus bedeutsam die PRA oder die Reninkonzentration und Aldosteron im Plasma zu messen. Neben dem PHA und SHA können noch andere seltene Formen einer Mineralokortikoid-induzierten Hypertonie auftreten, die mit einem supprimierten Aldosteron einhergehen [32].

Tab. 2 Symptome des primären hypokaliämischen Hyperaldosteronismus	
Symptome	Häufigkeit in %
Hypertonie	100
Hypokaliämie	90-100
Metabolische Alkalose	90
Muskelschwäche	75
Polyurie	50
Kopfschmerzen	50
verminderte Glukosetoleranz	50
Polydipsie	45
Parästhesie	30
intermittierende Paralyse	25
Tetanie	20
Müdigkeit	20
Muskelschmerzen	15
periphere Ödeme	5

Quelle: Conn JW, Knopf RF and Nesbit RM 1964 Clinical Characteristics of Primary Aldosteronism from an Analysis of 145 Cases. Am J Surg.

1.4 Effekte des primären Hyperaldosteronismus

Normalerweise sind sekundäre Auswirkungen des Bluthochdrucks, wie z.B. Retinopathie, Niereninsuffizienz und Kardiomegalie, mild ausgeprägt bzw. treten erst nach jahrelanger Hypertonie auf. Bei PHA können diese allerdings sehr viel deutlicher und früher hervortreten. Veränderungen an anderen Organen sind zum einen auf den erhöhten Blutdruck und die Elektrolytverschiebung zurück zu führen. Zum Anderen kommen aber vor allem Schädigungen durch blutdruckunabhängige Effekte des Aldosterons selbst zustande. Diese Blutdruck-unabhängigen Effekte werden im Folgenden dargestellt.

1.4.1 Aldosteron und Blutgefäße

Ältere Daten zeigen, dass Aldosteron neben den klassischen Effekten auf den Salz- und Wasserhaushalt, auch über andere Mechanismen einen Einfluss auf die Blutgefäße hat. Aus einer Studie von Taddei *et al.* [95] geht hervor, dass in Patienten mit PHA und SHA die Reaktion des Unterarmblutfluss auf Acetylcholin, einem vom Endothel abhängigen Vasodilatator, vermindert war. Vor Kurzem fiel bei einer Studie, die die Intima- und Mediadicke kleiner subkutaner Widerstandsgefäße verglich, auf, dass in diesen kleinen Arterien das Media/Lumen-Verhältnis bei Patienten mit PHA (n = 14) signifikant größer war als bei Patienten mit essentieller Hypertonie (EH) (n = 18). Dabei wurden die Patienten nach Alter, body mass index (BMI) und Blutdruck abgeglichen [69].

Ähnliche, ebenfalls von Rizzoni *et al.* [68] schon 1998 aufgedeckte Befunde werden noch durch weitere Studien unterstützt. So untersuchten Holaj *et al.* [34] die Karotiden mittels hochauflösendem Ultraschall und fanden heraus, dass bei PHA die Intima-Media-Dicke signifikant größer war. Bernini *et al.* [2] konnten dies in einer sehr ähnlichen Studie bestätigen. Zusätzlich wurde in dieser die Pulswellengeschwindigkeit gemessen, ein Parameter, der zur Einschätzung der Steifigkeit von Blutgefäßen dient, und es zeigte sich eine deutlich höhere Pulswellengeschwindigkeit an den Radial- und Femoralarterien bei Studienteilnehmern mit PHA als bei denen mit essentieller Hypertonie. Es wird angenommen, dass sich dieser Effekt aus einem Umbau von Kollagenfasern in den Arterien erklären lässt, was in einer Untersuchung menschlicher Arterien aus subkutanem Fettgewebe bestärkt werden konnte. Dazu wurden Biopsien in Sirius-Rot angefärbt. Patienten mit PHA und EH wiesen hierbei eine signifikant stärkere Anfärbung auf, als Arterien-Biopsien von normotensiven Patienten [69]. Das Gesamtkollagen und das Kollagen vom Typ III in der Media der Arterien waren im Gegensatz zur

normotensiven Kontrollgruppe deutlich vermehrt. Darüber hinaus hatten Teilnehmer mit PHA mehr Gesamtkollagen und Typ III- Kollagen als diejenigen mit essentieller Hypertonie.

1.4.2 Aldosteron und Herz

Man nimmt an, dass Aldosteron mit einer blutdruckunabhängigen Dysfunktion des Endothels assoziiert ist und eine mikrovaskuläre Inflammation und Fibrosierung im Myokard verursacht. Dementsprechend belegen Studien (4E-Trials [58], EPHEBUS [59] und RALES [60]) einen entscheidenden therapeutischen Nutzen bei der Therapie mit einem Mineralokortikoid-rezeptor(MR)-Antagonisten von Patienten mit Myokardinfarkt und den damit verbundenen Komplikationen wie linksventrikulärer Dysfunktion und schwerer Herzinsuffizienz. Schon 1988 konnten Suzuki *et al.* [94] und später Rossi *et al.* [79, 80] Unterschiede am Herz bei Patienten mit PHA im Vergleich zu essentiellen Hypertonikern feststellen. Patienten mit PHA hatten wesentlich häufiger eine linksventrikuläre Hypertrophie oder einen linksventrikulären konzentrischen Umbau des Myokards. Des Weiteren konnte nach einjähriger Verlaufskontrolle bei Patienten mit chirurgischer Entfernung eines aldosteronproduzierenden Tumors eine hochsignifikante Verminderung der linksventrikulären Wanddicke und Muskelmasse nachgewiesen werden.

Weitere Veränderungen im Zusammenhang mit einem Aldosteronexzess konnten in einer Untersuchung von einseitig nephrektomierten Ratten demonstriert werden. Diese entwickelten nach Gabe einer salzreichen Diät und Aldosteron innerhalb weniger Wochen einen schweren Bluthochdruck. In der histologischen Untersuchung des Herzwesens fielen Gefäßläsionen im Sinne einer inflammatorischen Umwandlung, charakterisiert durch fibrinoide Nekrosen der Media und perivaskuläre Infiltration von Entzündungszellen auf [71]. Erhärtet wird die These, dass die Veränderungen auf eine verstärkte Aldosteronwirkung zurückzuführen sind, durch die Tatsache, dass die beschriebenen Läsionen nach Gabe eines MR-Antagonisten rückgängig gemacht werden konnten. Vergleichbare Ergebnisse lieferten Catena *et al.* [11] in einer kürzlich durchgeführten Analyse der Langzeiteffekte von Adrenalektomie oder Therapie mit MR-Antagonisten bei Patienten mit PHA. 54 Patienten wurden prospektiv über einen mittleren Zeitraum von 6,4 Jahren nach Therapie, entweder chirurgisch oder medikamentös, beobachtet und im Hinblick auf kardiovaskuläre Komorbiditäten miteinander verglichen. Heraus kam, dass Patienten von beiden Behandlungsformen in gleichem Ausmaß profi-

tierten. In einer longitudinalen retrospektiven Studie von Milliez *et al.* [47] entdeckte man bei Patienten mit PHA eine höhere Prävalenz kardiovaskulärer Begleiterkrankungen (Myokardinfarkt, ventrikuläre und atriale Arrhythmien), als in der Teilnehmergruppe mit essentieller Hypertonie, unabhängig vom Blutdruck der Betroffenen. Ein im Vergleich mit essentiellen Hypertonikern dreimal häufigeres Vorkommen kardiovaskulärer Ereignisse (Myokardinfarkt oder reversible Ischämien) bei von PHA betroffenen Patienten konnte in einer Studie von Catena *et al.* [12] dargelegt werden.

Darüber hinaus implizieren aktuelle Daten, dass das vermehrte Auftreten kardiovaskulärer Komorbiditäten unter anderem ein Resultat der höheren Prävalenz des metabolischen Syndroms bei PHA sein könnte [22]. Dies basiert auf Untersuchungsergebnissen, die ein vermehrtes Vorkommen von Glukoseintoleranz und Diabetes mellitus bei PHA aufdeckten [18, 27]. In der Zusammenschau finden sich hinreichend Belege dafür, dass die Veränderungen am Herz bei Patienten mit PHA nicht allein durch die erhöhte Druck- und Volumenbelastung entstehen, sondern durch zusätzliche Effekte des Aldosterons induziert bzw. begünstigt werden können.

1.4.3 Aldosteron und zerebrovaskuläre Folgen

Bluthochdruck ist nicht nur für kardiovaskuläre sondern auch für zerebrovaskuläre Erkrankungen der wichtigste Risikofaktor. Etwa 54% aller Schlaganfälle sind weltweit darauf zurückzuführen [39]. Dementsprechend wird die Frage aufgeworfen, inwiefern Patienten mit Hypertonie aufgrund eines PHA davon betroffen sind bzw. welches Risiko sie im Vergleich zu essentiellen Hypertonikern haben.

Diverse Studien haben aufgezeigt, dass es eine höhere Prävalenz von zerebrovaskulären Erkrankungen bei PHA gibt [12, 48, 55, 96]. Milliez *et al.* [47] untersuchten hierzu Patienten mit PHA und EH, die nach Alter und Blutdruck abgeglichen wurden. Sie fanden heraus, dass die Häufigkeit von Schlaganfällen bei Patienten mit PHA gegenüber denen mit essentieller Hypertonie signifikant gesteigert war (12,9% vs. 3,4%; Odds Ratio (OR) = 4,2). In einer aktuellen Studie von Catena *et al.* [12] konnte man dies bestätigen. Die Rate von Schlaganfällen oder TIAs (transient ischemic attack) war mit einer OR von 4,36 bei Patienten mit PHA deutlich höher als bei Patienten mit EH. Einen negativen Effekt von Aldosteron auf das zerebrovaskuläre System konnte man auch aus einer Studie von Rocha *et al.* [70] ableiten. Dazu untersuchte man über einen Zeitraum von 3 bis 4 Wochen Ratten, die einen hohen Blutdruck hatten und zu

Schlaganfällen neigen. 14 Tiere bekamen Spironolacton, ein Aldosteron-Antagonist, und 8 ein Placebo. Der systolische Blutdruck unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht. Die Tiere in der Placebogruppe entwickelten Zeichen eines Schlaganfalls und starben im Alter von 16 Wochen während die mit Spironolacton behandelten Ratten bis zum Alter von 19 Wochen symptomfrei blieben. In der histopathologischen Untersuchung fanden sich Hinweise auf eine protektive Wirkung des Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten gegen die Entstehung von zerebrovaskulären Läsionen.

1.4.4 Aldosteron und Nieren

Ein über lange Zeit bestehender Hypertonus ist eine anerkannte Ursache für einen strukturellen und in der Folge funktionellen Nierenschaden der mittels Quantifizierung von Serumkreatinin und Proteinurie objektiviert werden kann. Proteinurie ist ein Frühzeichen für Nephropathie verbunden mit fortschreitender Glomerulosklerose und tubulointerstitieller Entzündungsreaktion welche wiederum zur Vernarbung des Parenchyms führt. Die besondere klinische Relevanz ergibt sich zusätzlich aus der Tatsache, dass Proteinurie ein wichtiger unabhängiger Faktor für die Erhöhung des kardiovaskulären Erkrankungsrisikos ist [36, 97].

J.W. Conn wies schon 1964 nach, dass 85% der 145 untersuchten Patienten mit PHA eine Proteinurie hatten [17]. Danforth *et al.* [19] wiesen 1977 eine mittlere bis schwere Nierenparenchymschädigung in Biopsien von Patienten mit PHA nach. Eine kleinere Forschungsarbeit an 23 Patienten mit PHA deckte auf, dass linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) zudem hypertensive Retino- und Nephropathie provozieren [90].

In einer Arbeit von Halimi und Mimran 1995 [31] wurde aufgezeigt, dass bei Patienten mit PHA im Gegensatz zu denen mit essentieller Hypertonie, die Albuminausscheidung im Urin deutlich stärker ist. In einer aktuellen Studie von Rossi *et al.* [76] an 1180 Patienten wurde dargestellt, dass Patienten mit PHA (APA n = 31, IBH n = 33) an einer signifikant höheren Mikroalbuminurie leiden als Patienten mit EH (n = 426). Dies konnte in einer Studie von Sechi *et al.* [89] bestätigt werden. Ähnliches fanden Ribstein *et al.* [67] in ihrer Studie, bei der die Patientengruppe mit PHA eine signifikant erhöhte Exkretionsrate von Albumin und β 2-Mikroglobulin im Urin präsentierte als die Gruppe mit EH. Besonderes Merkmal der aggravierten renalen Dysfunktion bei PHA ist die teilweise Reversibilität, die auf eine eher dynamische als strukturelle Schädigung der Nieren durch einen Aldosteronexzess schließen lässt [13]. Zu diesem Schluss führen Studien, die

aufzeigen, dass nach Therapie des PHA, sei es durch chirurgische oder medikamentöse Behandlung, die Albuminurie auf das Niveau, das bei essentiellen Hypertonikern vorliegt, reduziert werden konnte bzw. eine Reduktion der Mikroalbuminurie signifikant häufiger bei Patienten mit PHA auftrat als bei Patienten mit essentieller Hypertonie [76, 89]. Zusätzlich konnten Studien um Hollenberg [35] und Lam et al. [38] nachweisen, dass im Tiermodell die Blockade der Mineralokortikoidrezeptoren die Entwicklung einer glomerulären, interstitiellen und renovaskulären Schädigung durch unkontrollierten Aldosteron-Salz-Haushalt im Körper vorbeugen kann. Dass eine Nierenschädigung klinisch zumindest teilweise durch Aldosteron-Antagonisten rückgängig gemacht werden kann wird außerdem durch die 4E-Studie belegt [58].

Eine weitere mögliche Auswirkung des Hyperaldosteronismus konstatierten Novello *et al.* [56], die einen Vergleich der Prävalenz von Nierenzysten zwischen Patienten mit PHA (n = 54) und EH (n = 323) zogen. Es stellte sich heraus, dass erstere deutlich öfter Zysten entwickeln als die Gruppe mit essentiellen Hypertonikern. Dieser Umstand konnte durch Therapie des PHA beeinflusst werden. Beide Formen, chirurgisch und medikamentös, konnten die Progression stoppen, weshalb angenommen wird, dass Hypokaliämie in entsprechender Schwere der Hauptfaktor für die Entwicklung von Nierenzysten bei Patienten mit PHA ist.

2. Ziel der Arbeit

Aufgrund der Tatsache, dass Hypokaliämie häufiger und stärker bei den Patienten auftritt, die im klassischen Sinne der Krankheit ein APA aufweisen und, dass die Patienten mit der normokaliämischen Form des PHA, häufiger assoziiert mit der bilateralen Hyperplasie, nur zu zwei Dritteln Symptome abseits des Bluthochdrucks aufweisen wird die These aufgestellt, dass Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen in Prävalenz und Schwere von Komorbiditäten bestehen. Bisher wurde nicht untersucht, ob es klinische Unterschiede zwischen dem hypo- und dem normokaliämischem PHA gibt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es die Komorbiditäten zu analysieren und herauszufinden, inwiefern die Hypothese, dass Unterschiede zwischen den Formen bestehen, bestätigt werden kann.

3. Methodik

Das Deutsche Conn-Register (www.conn-register.de) wurde 2006 von der Sektion für Nebennierenerkrankungen, Steroide und Hypertonie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie und dem Deutschen Nebennierennetzwerk GANIMED (German Adrenal Network: Improving Medical research and Education) gegründet, um Langzeitmorbidity und –mortality des primären Hyperaldosteronismus in Deutschland zu untersuchen. Im Oktober 2007 haben sich 9 Zentren eingetragen und 7 Zentren haben Patientendaten zur Verfügung gestellt. Diese wurden nach Anonymisierung über eine Identifikationsnummer in eine elektronische Datenbank eingegeben. Geburtsdatum und Geschlecht wurden ebenfalls erfasst. Nur die jeweiligen Zentren sind in der Lage die individuellen Patientendaten zuzuordnen. Die Datenbank ist auf einem Server in der Universitätsklinik München gespeichert. Die Ethikkommissionen Münchens und der anderen teilnehmenden Zentren stimmten dem Protokoll der Studie zu und die Bestimmungen zum Schutz persönlicher Daten werden strikt eingehalten.

Die Datenerhebung in den Zentren basierte auf den Akten aus den Archiven oder elektronisch gespeicherten Daten (Arztbriefe, Labor- und Radiologiebefunde, nuklearmedizinische Befunde). Zum Auffinden der Patienten mit PHA in den Zentren wurden die Server der Kliniken nach Schlüsselwörtern, die mit PHA assoziiert sind, durchsucht. Diejenigen, die seit 1990 die Diagnose PHA erhielten wurden in die Studie eingeschlossen. Von allen in Frage kommenden Patienten wurden die Daten des ersten Aufenthaltes in der jeweiligen medizinischen Einrichtung erfasst und weitere Aufenthalte eingetragen, sofern der Zeitabstand zum Voraufenthalt etwa ein Viertel Jahr betrug oder, dann zeitunabhängig, wenn entscheidende Änderungen in Therapie, Symptomatik oder Diagnostik auftraten. Das retrospektive Design und die uneinheitlichen Standards zur Diagnose der Erkrankung während des Studienzeitraumes jedoch hatten eine Varianz der diagnostischen Kriterien zwischen den Zentren zur Folge. Daher wurden folgende Einschlusskriterien aufgestellt die mindestens erfüllt sein mussten:

1. Erhöhter Aldosteron/Renin-Quotient; optional mit supprimierter Renin- und erhöhter Aldosteronkonzentration bei denen, die keinen ARQ hatten; alle Werte auf den Referenzbereichen der jeweiligen Zentren beruhend.

-
2. Ein Serum-Aldosteron im hochnormalen Bereich.
 3. Auffällige Bestätigungstests; Bestätigungstests variierten zwischen den Zentren, der Kochsalzinfusionstest wurde jedoch in allen Zentren angewendet. Der Fludrocortison-Supprimierungstest und der Captopril-Test wurden nur selten genutzt (<1% der Patienten).
 4. Nebennierenadenom in der histopathologischen Untersuchung.
 5. Blutdrucksenkung nach Adrenalectomie.
 6. Blutdrucksenkung nach Therapie mit Mineralokortikoid-Antagonisten.

Mineralokortikoid-Antagonisten und β -Blocker mussten für 4 bzw. 1 Woche vor dem Screening ausgesetzt werden. Die Diagnosen wurden in den Zentren auf der Durchschau der vorliegenden Daten basierend bestätigt. Zur Darstellung der Nebennieren verwendete bildgebende Verfahren waren Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) und wurden in allen Zentren gleichermaßen genutzt. Nur 32% der Patienten jedoch erhielten einen Nebennierenvenenkatheter.

Die extrahierten Patientendaten wurden in eine elektronische Maske eingetragen, wozu alle Teilnehmer in München ein intensives Training zur Sicherung der Homogenität der Datenakquisition und -eingabe absolvierten. Die Qualität der Daten wurde im Oktober 2007 überprüft und mögliche Ungereimtheiten bzw. fehlende Daten wurden bewertet und soweit erforderlich korrigiert oder gegebenenfalls ausgeschlossen. Die Diagnose PHA wurde zentral durch den Einsatz eines diagnostischen Algorithmus verifiziert.

Folgende Daten wurden erhoben: Demographie der Patienten, Diagnosen, Datum der ersten Symptome und Diagnose, Labortestergebnisse inklusive der Werte der Hormondiagnostik zu Beginn und während des Beobachtungszeitraumes, Medikation inklusive Kaliumsubstitution, bildgebende Verfahren der Nebennieren, Ergebnisse der Nebennierenvenenkatheterisierung, chirurgische Behandlung(en) und Morbidität im Zusammenhang mit der Erkrankung selbst oder der Therapie, zur Dokumentation in der Datenbank gekennzeichnet durch das Jahr des ersten Auftretens. Zerebrovaskuläre Ereignisse beinhalten Schlaganfall, zerebrovaskuläre Stenosen, transiente ischämische Attacke (TIA), prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit (PRIND). Zu den kardialen Ereignissen werden Angina pectoris (AP), Myokardinfarkt (MI), Herzinsuffizienz (HI) der Stufe NYHA II oder höher (gemäß New York Heart Association), Koronarangioplastie (KA) und Arrhythmien wie Vorhofflimmern sowie andere atriale und

ventrikuläre Arrhythmien gezählt. Herzrhythmusstörungen wurden als solche erkannt, sofern ein konventionelles 12-Kanal-EKG oder ein 24h-EKG dieses bestätigte. Chronische Niereninsuffizienz wurde definiert als Plasma-Kreatinin von mehr als 1,4 mg/dl, einem Blut-Harnstoff-Stickstoff von mehr als 30mg/dl oder einer glomerulären Filtrationsrate unter 50 ml/min. Zu den Erkrankungen des peripheren vaskulären Systems wurden die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Fundus hypertonicus, tiefe Beinvenenthrombose (TVT) und nicht näher definierte Gefäßerkrankungen gezählt. Unter dem Begriff der Schlafapnoe wurden zentrale Schlafapnoe, obstruktive Schlafapnoe und Pickwickian-Syndrom zusammengefasst. Nur einzelne voneinander unabhängige Ereignisse wurden in der Datenbank dokumentiert.

4. Studienpopulation

Bis August 2007 wurden Daten von 712 Patienten gesichtet, bei denen die Diagnose PHA gestellt worden ist. Insgesamt 640 davon wurden in die Datenbank eingetragen. Aufgrund von lückenhaften Daten und Unschlüssigkeiten die Diagnose betreffend, wurden 87 Patienten von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Nach Validierung und Verifizierung der Patientendaten verblieben noch 553 Patienten, deren Daten in Hinblick auf ihre Komorbiditäten analysiert und ausgewertet wurden. Die Patienten wurden des Weiteren in die Gruppen Hypokaliämie und Normokaliämie eingeteilt, wobei erstere entweder eine aktuell vorliegende oder vergangene Hypokaliämie oder eine Kaliumsubstitution (definiert als hypokaliämischer PHA) und letztere nie eine dokumentierte Hypokaliämie unter 3,6 mmol/l (definiert als normokaliämischer PHA) aufwies. Diese Einteilung basiert auf dem arithmetischen Mittel drei vorgenommener Kaliummessungen.

5. Statistische Methoden

Die Ergebnisse der Arbeit sind für die normal verteilten Daten als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) und für die nicht normal verteilten als Median plus Intervall (range) ausgedrückt, sofern keine anderen Angaben getroffen werden. Da der Großteil der Daten nicht normal verteilt ist, wurde die Signifikanz von Unterschieden je nach Anwendbarkeit mit dem ungepaarten t-Test, Mann-Whitney-Wilcoxon Test oder dem exakten Test nach Fisher berechnet. Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen, das Risiko von Komorbiditätsereignissen wurde mit der Odds Ratio (OR) \pm 95% Konfidenzintervall (KI) angegeben. Die Analyse der Prävalenzen von Komorbiditäten wurde für alle Patienten mit PHA oder für die Unterteilung in hypokaliämische und normokaliämische Form des PHA vorgenommen, in Relation zur gesamten Patientenkohorte von 553 Individuen.

6. Resultate

6.1. Charakteristika der Studienpopulation

Von den 553 Patienten mit PHA waren 316 (57%) Männer und 237 (43%) Frauen. Das mittlere Alter betrug 61 ± 13 Jahre (range 13-96). Der systolische Blutdruck in der Gesamtkohorte war 158 ± 29 mm Hg, der diastolische Blutdruck 94 ± 16 mm Hg. Insgesamt 310 Patienten wurden der Gruppe hypokaliämischer PHA, die restlichen 243 Patienten der Gruppe normokaliämischer PHA zugeordnet. In der Gruppe hypokaliämischer PHA lag der Kaliumspiegel bei $3,1 \pm 0,3$ mmol/l (MW \pm SD), in der anderen Gruppe bei $4,2 \pm 0,4$ mmol/l ($p < 0,0001$) (**Abb. 1**).

Eine gesicherte histologische Diagnose des PHA war bei den operierten Patienten ($n = 99$) möglich, von denen 65 ein APA, 3 eine IBH, 4 beides und 27 eine nodulär-hyperplastische Nebenniere nach morphologischen Kriterien aufwiesen. In der Untergruppe der histologisch gesicherten APAs hatten 44 (68%) eine Hypokaliämie und 21 (32%) eine Normokaliämie.

Der BMI (body mass index) war zwischen hypokaliämischer und normokaliämischer Gruppe mit Werten von $28,4 \pm 5,2$ zu $27,9 \pm 4,7$ kg/m² ebenfalls vergleichbar.

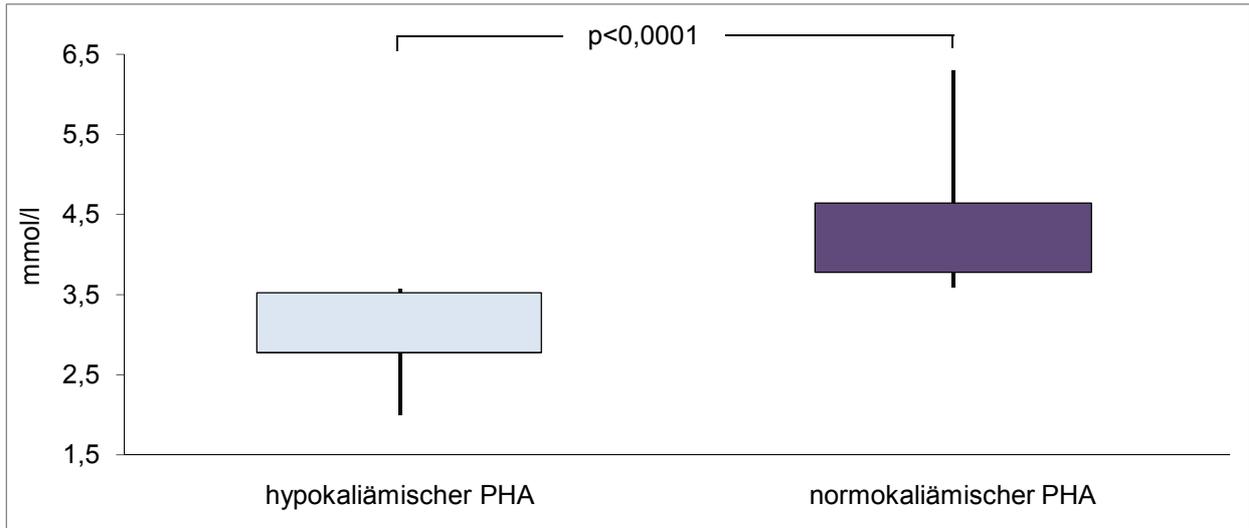


Abb. 1: Kaliumwerte in den beiden Patientengruppen (hypokaliämischer PHA <math>< 3,6 \text{ mmol/l}</math>; normokaliämischer PHA $> 3.6 - 4.8 \text{ mmol/l}$).

6.2 Verteilung der Hypokaliämie über die Altersgruppen

Nach Auswertung der Verteilung niedriger Kaliumwerte innerhalb bestimmter Altersgruppen ergab sich folgendes Bild: In nahezu allen Altersgruppen war die Verteilung der Hypokaliämie mit 45-65% vergleichbar, nur nicht in der Gruppe der 20 bis 29jährigen Patienten. Hier trat die normokaliämische Form häufiger auf (**Abb. 2**).

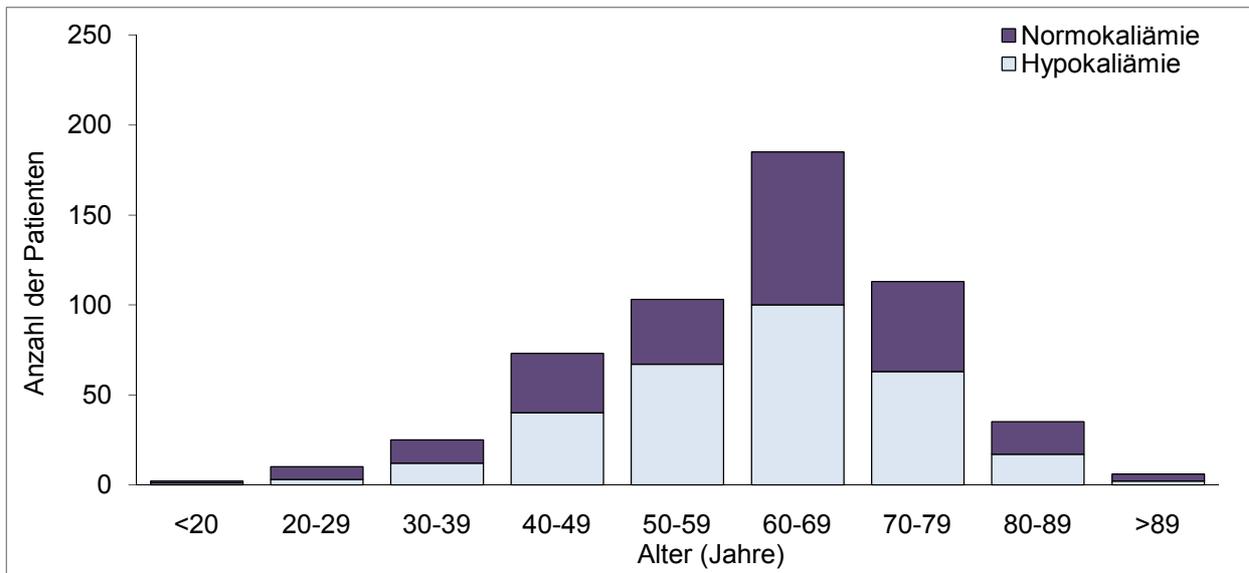


Abb. 2: Altersverteilung der Patienten mit hypokaliämischem und normokaliämischem PHA.

6.3 Blutdruck und antihypertensive Medikation

Der systolische Blutdruck war signifikant höher in hypokaliämischem PHA als in der Gruppe mit der normokaliämischen Form (164 ± 29 vs. 155 ± 27 mm Hg; $p < 0,01$). Die Patienten mit hypokaliämischem PHA hatten zudem höhere diastolische Blutdrücke (96 ± 18 vs. 93 ± 15 mm Hg; $p < 0,05$) (**Abb. 3**).

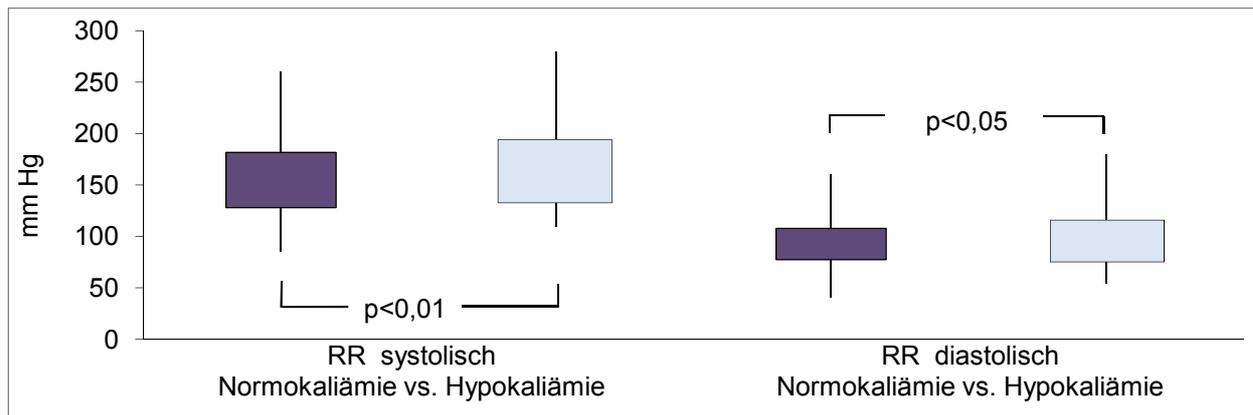


Abb. 3: Vergleich der systolischen und diastolischen Blutdrücke zwischen Normokaliämie (dunkel) und Hypokaliämie (hell).

Die Dauer der Hypertonie unterschied sich hingegen zwischen beiden Gruppen nicht signifikant (MW \pm SEM; hypokaliämischer PHA $12,9 \pm 0,7$ Jahre vs. normokaliämischer PHA $11,5 \pm 0,8$ Jahre).

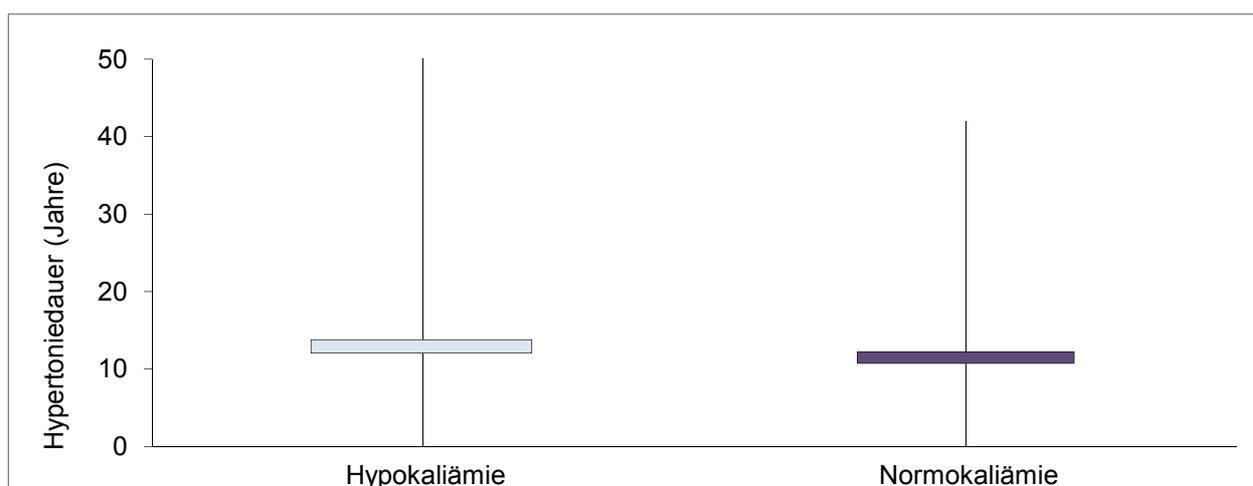


Abb. 4: Dauer der Hypertonie vor erstem Aufenthalt im Vergleich zwischen Normokaliämie und Hypokaliämie. Die Boxplots ergeben sich aus MW \pm SEM, Maximal- und Minimalwert.

Die Medikation beider Gruppen war ebenfalls vergleichbar. So hatten die Patienten mit hypokaliämischem PHA im Schnitt 3,2 verschiedene antihypertensiv wirkende Medikamente und die Patienten mit normokaliämischem PHA 3,1 Medikamente. Die dabei am häufigsten verwendeten Medikamente waren Kalziumkanal-Blocker, ACE-Hemmer, β -Blocker, Thiaziddiuretika und α 1-Rezeptor-Antagonisten. Nur die Kalziumkanal-Blocker wurden zwar nicht signifikant aber tendenziell bei hypokaliämischem PHA öfter eingesetzt als bei normokaliämischem PHA (**Abb. 5**).

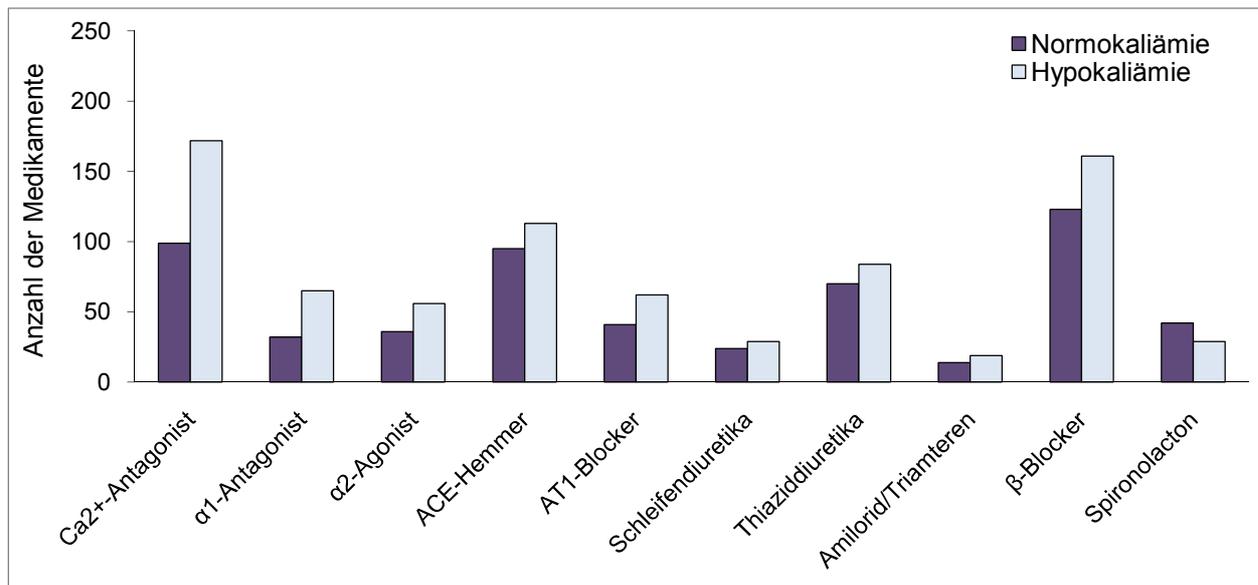


Abb. 5: Übersicht über die am häufigsten verwendeten Medikamente bei erstem Aufenthalt der Patienten. Vergleich zwischen normokaliämischem und hypokaliämischem PHA.

6.4 Aldosteronwerte und Komorbiditäten

Die mittleren Aldosteronkonzentrationen zum Zeitpunkt der Diagnose unterschieden sich zwischen der Gruppe der normokaliämischen und hypokaliämischen Patientengruppe deutlich. Bei der hypokaliämischen Variante waren sie mit 855 ± 629 pmol/l im Gegensatz zu 732 ± 538 pmol/l ($308,2 \pm 226,8$ vs. $263,8 \pm 194$ pg/ml) bei der normokaliämischen Variante signifikant erhöht ($p < 0,05$) (**Abb. 6**).

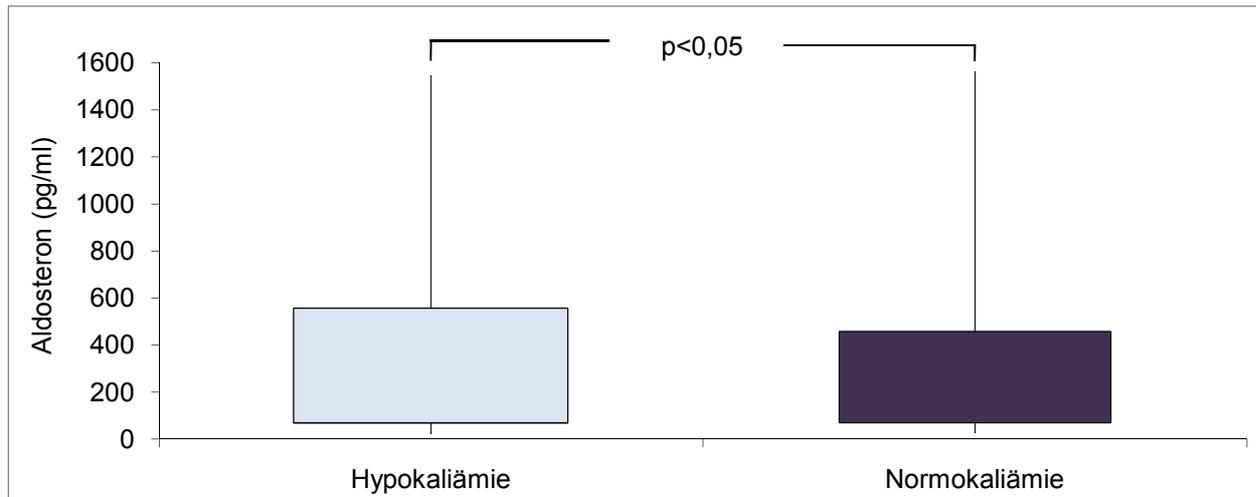


Abb. 6: Aldosteronwerte im Serum (pg/ml) im Vergleich Hypo- vs. Normokaliämie.

Zusätzlich fiel eine dezente Korrelation zwischen den Serum-Aldosteronkonzentrationen und der Prävalenz von Komorbiditäten bei allen Patienten mit PHA auf, unabhängig davon, ob die hypokaliämische oder normokaliämische Form vorlag (**Abb. 7**).

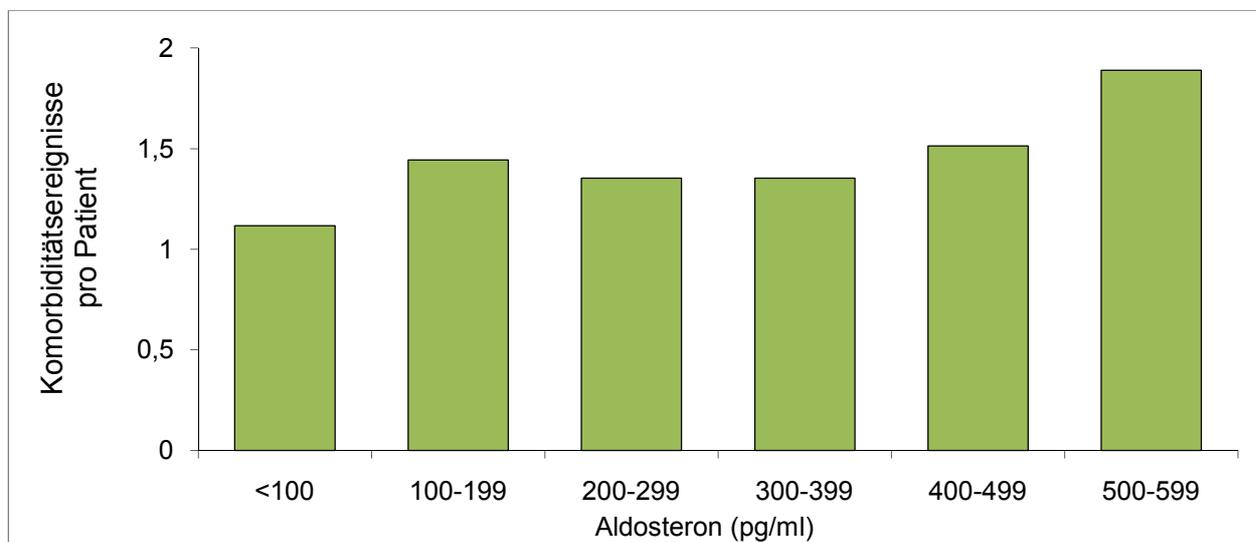


Abb. 7: Anzahl der Komorbiditätsereignisse bei allen Patienten mit PHA. Vergleich zwischen Konzentrationsbereichen von Aldosteron im Serum.

Wenn auch nicht sehr deutlich, so zeigt sich doch ein Trend dahingehend, dass höhere Serumkonzentrationen von Aldosteron mit einem gehäufteren Auftreten von Komorbiditäten assoziiert sind.

Unterteilt man die vorangegangene Abbildung nun in die beiden Patientengruppen für den hypo- bzw. normokaliämischen PHA zeigen sich keine signifikanten Unterschiede für die Gesamtheit aller Komorbiditätsereignisse (**Abb. 8**). Während bis zu einer Aldosteronkonzentration von 399 pg/ml die Anzahl der Komorbiditätsereignisse vergleichbar ist, scheint es, dass in Bereichen höherer Aldosteronkonzentrationen die Patienten mit hypokaliämischem PHA mehr Komorbiditäten aufweisen als Patienten mit normokaliämischem PHA.

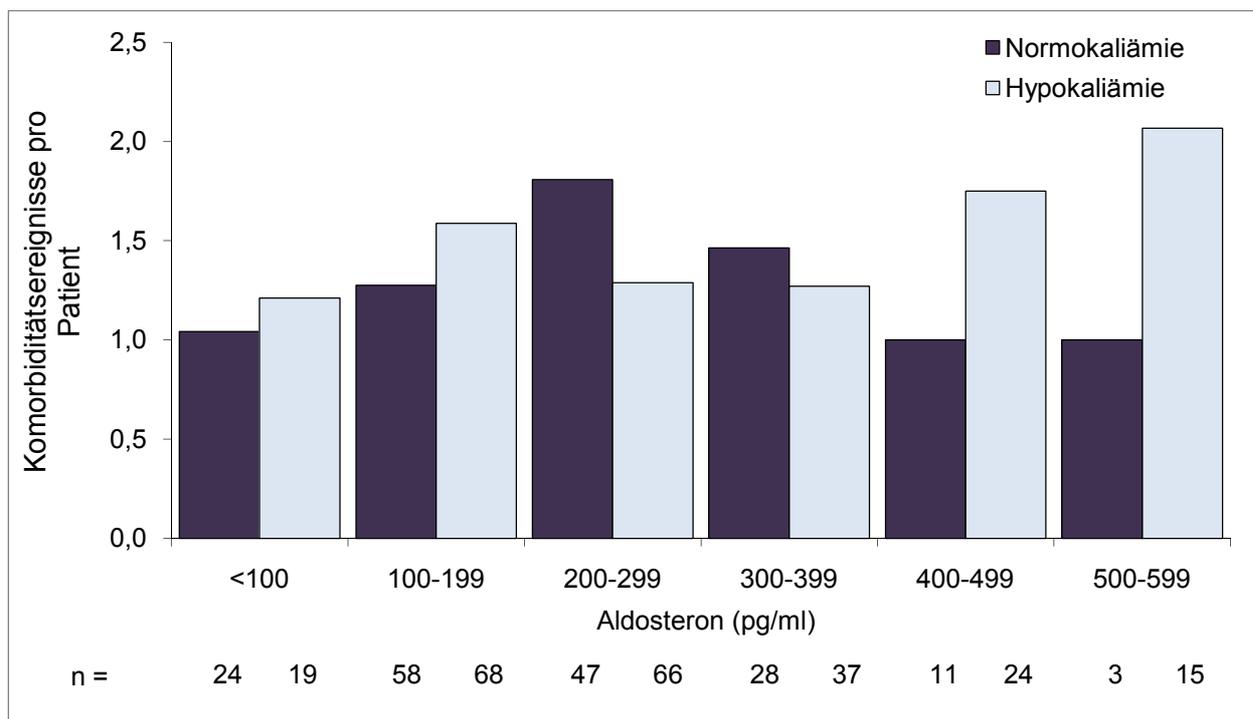


Abb. 8: Anzahl der Komorbiditätsereignisse bei Patienten mit normo- bzw. hypokaliämischem PHA. Vergleich zwischen Konzentrationsbereichen von Aldosteron im Serum.

Während die Anzahl an Ereignissen von chronischer Niereninsuffizienz signifikant positiv mit der Aldosteronkonzentration korrelierte, war dies bei den zerebrovaskulären Ereignissen nicht der Fall. Hier zeigte sich eine annähernd gleiche Verteilung zwischen den verschiedenen Aldosteronkonzentrationen.

Herzrhythmusstörungen und Ereignisse anderer kardialer Erkrankungen wiesen wiederum einen Trend steigender Prävalenz mit höher werdender Aldosteronkonzentration auf. In der Gruppe mit den höchsten Werten für Aldosteron konnte dies nicht nachge-

wiesen werden. Dies könnte am ehesten an der zu geringen Patientenzahl in dieser Untergruppe liegen (**Abb. 9**).

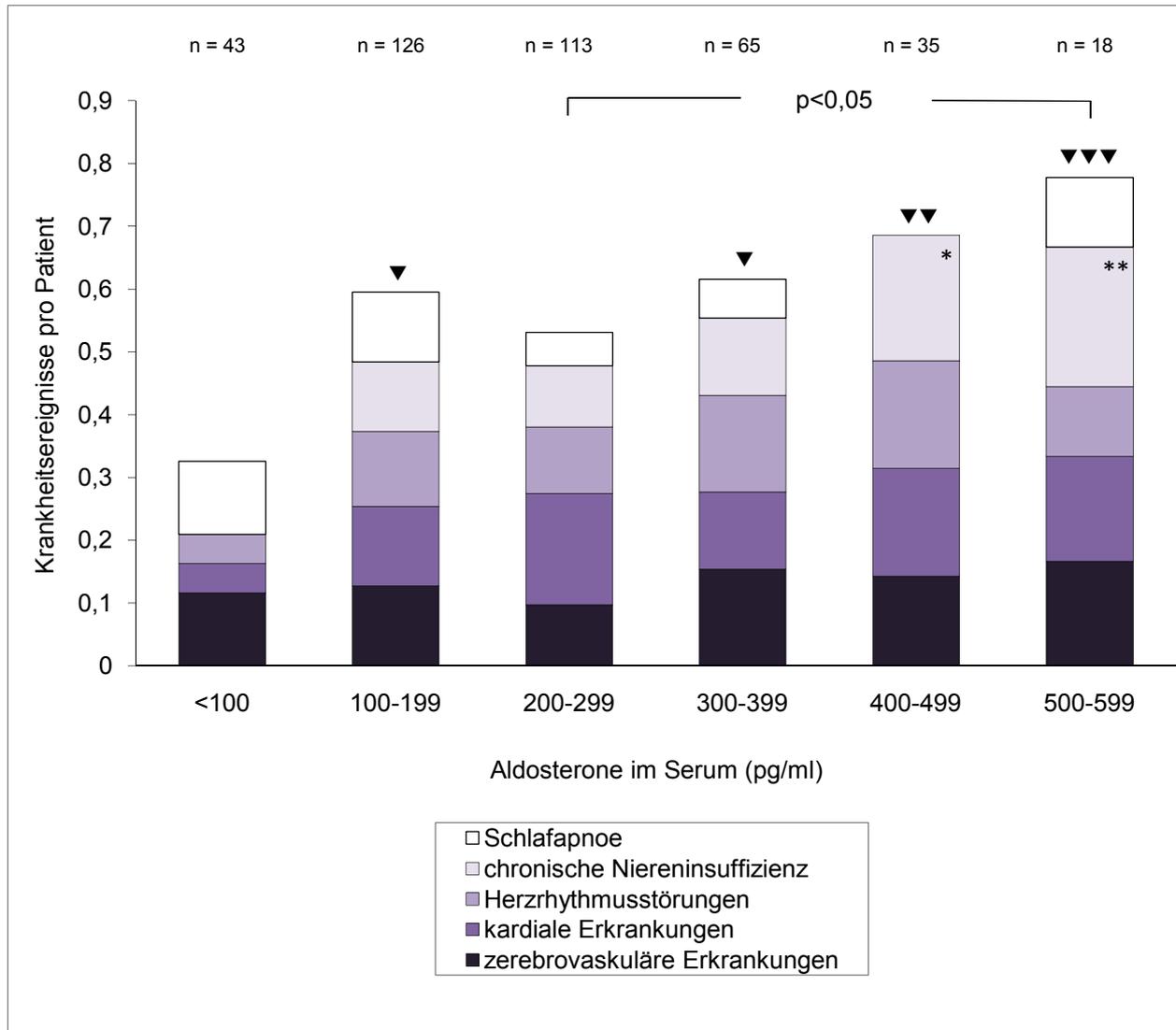


Abb. 9: Anzahl der Komorbiditätsereignisse pro Patient für die Haupterkrankungsgruppen in Abhängigkeit von der Aldosteronkonzentration im Serum. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ für chronische Niereninsuffizienz verglichen mit Erkrankungsereignissen von chronischer Niereninsuffizienz bei Aldosteronkonzentrationen < 100 pg/ml. ▼ - $p < 0,05$; ▼▼ - $p < 0,01$; ▼▼▼ - $p < 0,005$ für alle Krankheitsereignisse im Vergleich mit allen Krankheitsereignissen bei Aldosteronkonzentrationen < 100 pg/ml. n = Anzahl der Patienten.

6.5. Komorbiditäten

Insgesamt war die Prävalenz von Komorbiditäten signifikant höher ($p < 0,001$; OR = 2,4; 95% KI 1,6-3,6) bei Patienten mit hypokaliämischem als bei denen mit normokaliämischem PHA.

Es fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen bezogen auf die Prävalenz von Erkrankungen des zerebrovaskulären (13,2 vs. 12,6%) und peripher-vaskulären Systems (22,6 vs. 21,3%) sowie Schlafapnoe (6,6 vs. 6,8%) und chronischer Niereninsuffizienz (9,5 vs. 11,6%).

Betrachtet man hingegen die Gesamtheit der kardiovaskulären Ereignissen präsentiert sich ein signifikanter Unterschied zwischen hypo- und normokaliämischer Form des PHA ($p < 0,001$). Eine Übersicht ist in **Abbildung 10** dargestellt.

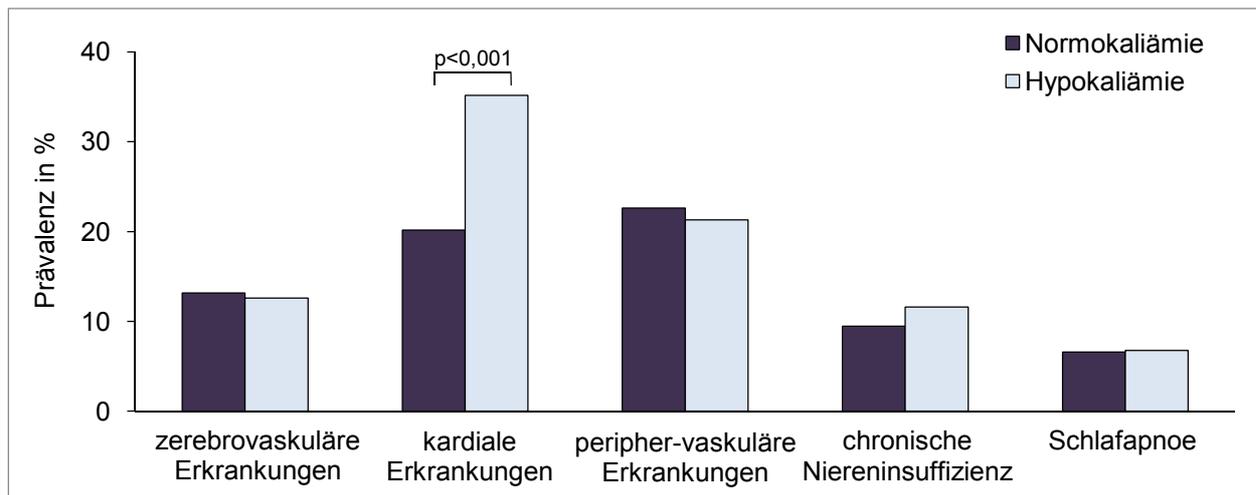


Abb. 10: Prävalenzen im Vergleich zwischen normo- und hypokaliämischem PHA für die Hauptkomorbiditätsgruppen.

Gleichermaßen konnte keine eindeutige Korrelation zwischen dem Kaliumspiegel und der Häufigkeit des Auftretens von Komorbiditäten hergestellt werden (**Abb. 11**), obgleich man erkennt, dass die Gruppe der kardiovaskulären Ereignisse in den einzelnen Kaliumkonzentrationsbereichen stark vertreten ist ebenso, wie Erkrankungen des peripher-vaskulären Systems.

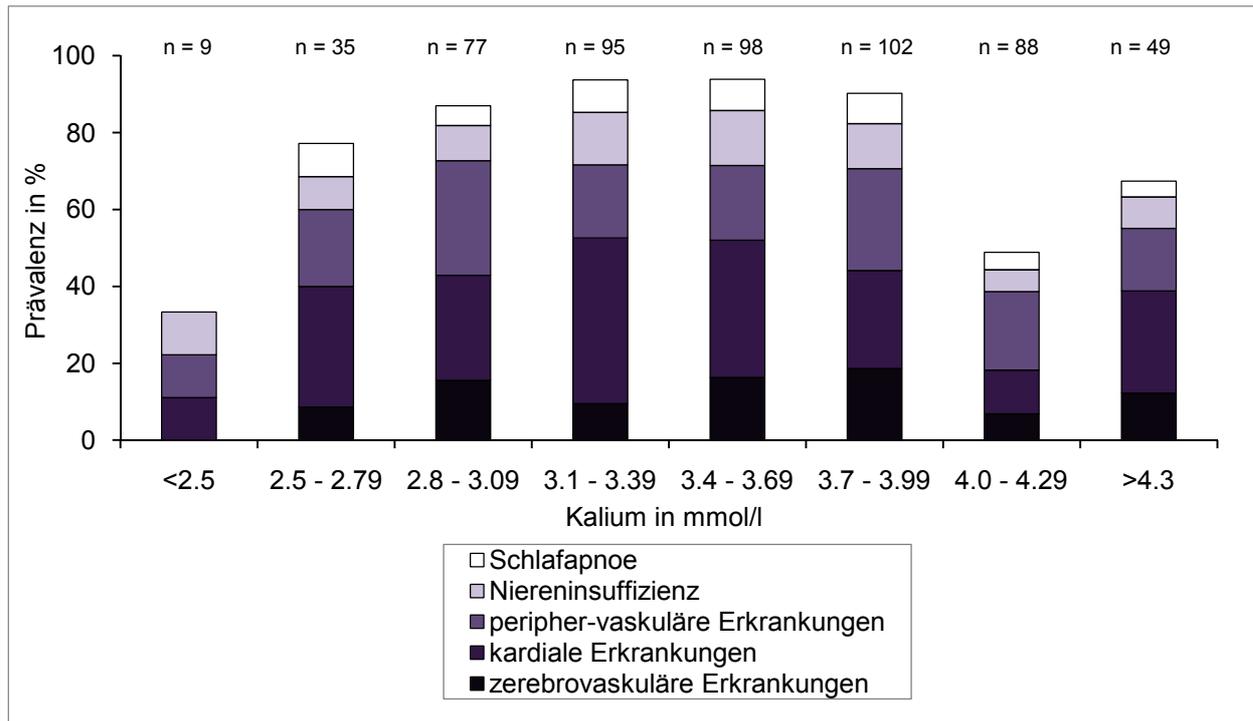


Abb. 11: Prävalenz der Komorbiditätshauptgruppen in Abhängigkeit von der Kaliumkonzentration.

6.5.1 Zerebrovaskuläre Komorbiditäten

Zu der Gruppe der zerebrovaskulären Erkrankungen der Patienten des Deutschen Conn-Registers wurden Schlaganfall, TIA, PRIND und zerebrovaskuläre Stenose gezählt (**Abb. 12**). Trotz der insgesamt hohen Prävalenz zerebrovaskulärer Erkrankungen von 12,8% lässt sich zwischen den Varianten des normokaliämischen und hypokaliämischen primären Hyperaldosteronismus kein signifikanter Unterschied feststellen. Dennoch, trotz der höheren Blutdruckwerte bei den Patienten mit hypokaliämischem PHA, wies die Gruppe der Patienten mit normokaliämischem PHA die Tendenz zu einer höheren Prävalenz von Schlaganfällen auf. Bei Betrachtung weiterer Risikofaktoren für Schlaganfälle wie der body mass index oder die Dauer der Hypertonie konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden.

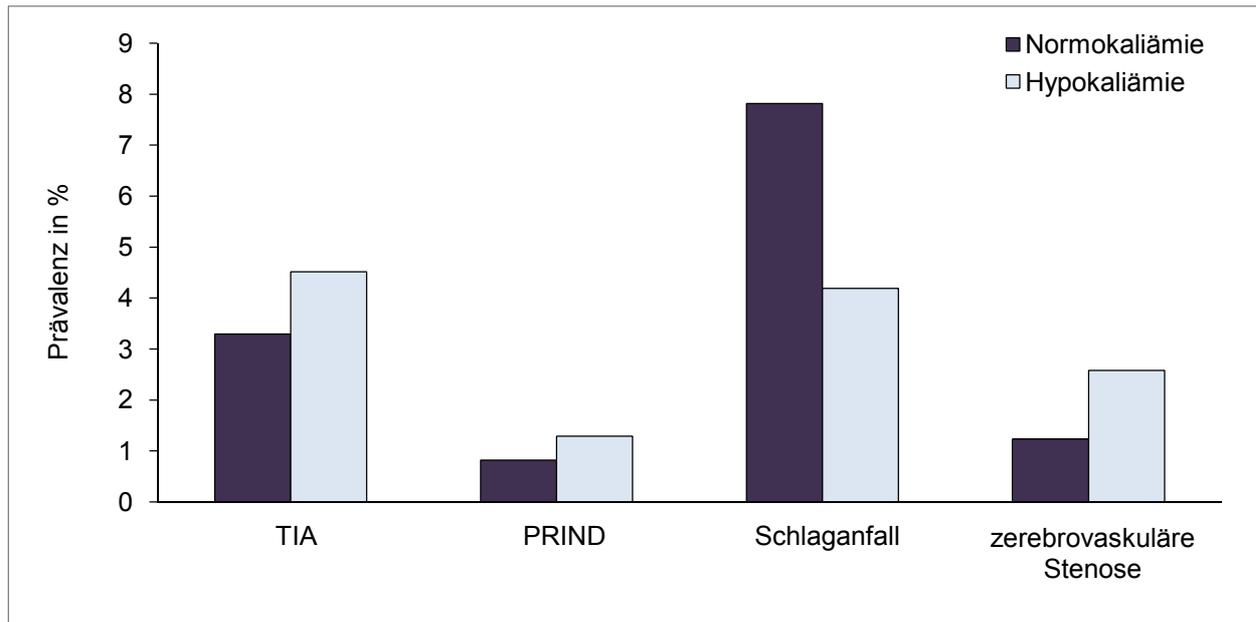


Abb. 12: Zerebrovaskuläre Komorbiditäten im Vergleich zwischen normo- und hypokaliämischem PHA.

6.5.2 Kardiovaskuläre Komorbiditäten

Nach genauerer Analyse der kardiovaskulären Komorbiditäten (**Abb. 13**) ergibt sich folgendes Bild: Die Häufigkeit der Angina pectoris ist bei Patienten mit hypokaliämischem PHA deutlich höher als bei der normokaliämischen Form (9,0 vs. 2,1%; $p < 0,001$). Gleiches lässt sich in Bezug auf die Prävalenz der Herzinsuffizienz feststellen (5,5 vs. 2,1%; $p < 0,05$). Herzrhythmusstörungen des Atriums sind bei Patienten mit der hypokaliämischen Variante des PHA zwar tendenziell häufiger als bei denen mit normokaliämischem PHA, jedoch ist hier keine Signifikanz nachweisbar. Auch in Bezug auf die Menge der angiokoronarplastischen Behandlungen, deren Betrachtung hier als indirekter Marker für eine zugrunde liegende kardiale Erkrankung (Myokardinfarkt u.a.) dient, konnten keine Unterschiede zwischen normo- und hypokaliämischer Form des PHA gefunden werden.

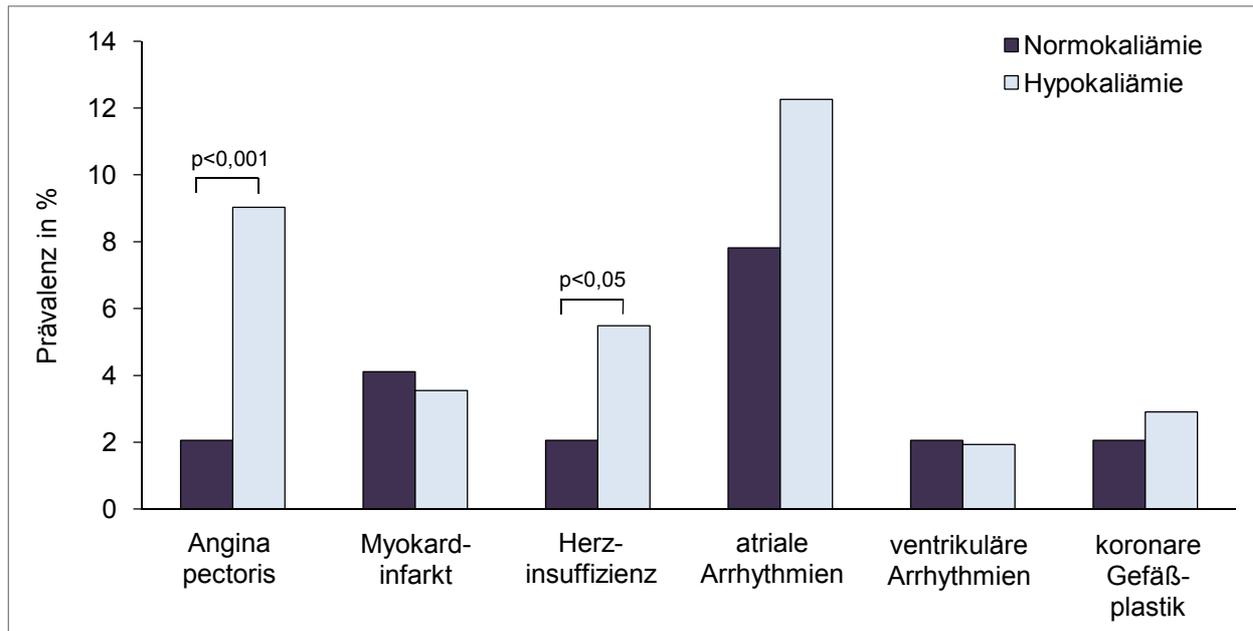


Abb. 13: Kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zwischen normo- und hypokaliämischem PHA.

Bei alleiniger Betrachtung der Herzrhythmusstörungen erkennt man, dass unabhängig von der Variante des PHA besonders atriale Rhythmusstörungen, speziell Vorhofflimmern, häufig diagnostiziert wurde. Deutliche Unterschiede zwischen normo- und hypokaliämischer Form sind jedoch nicht eruierbar.

6.5.3 Erkrankungen des peripher-vaskulären Systems

In der Gruppe der peripher-vaskulären Erkrankungen zeigten sich keine markanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen. In ihrer Gesamtheit betrachten traten Erkrankungen des peripher-vaskulären Systems mit 21,8% unter den Patienten des Conn-Registers häufig auf. Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), tiefe Beinvenenthrombose (TVT) und die anderen Gefäßerkrankungen waren mit insgesamt 1,27%, 1,8% beziehungsweise 2,35% nur gering vertreten (**Abb. 14**). Jedoch lässt sich zumindest mit zusammengerechnet 16,5% eine hohe Prävalenz für den Fundus hypertonicus als Auswirkung einer intensiven Hypertonie bei beiden Formen des PHA erkennen (normo- vs. hypokaliämischer PHA: 18,5 vs. 14,8%).

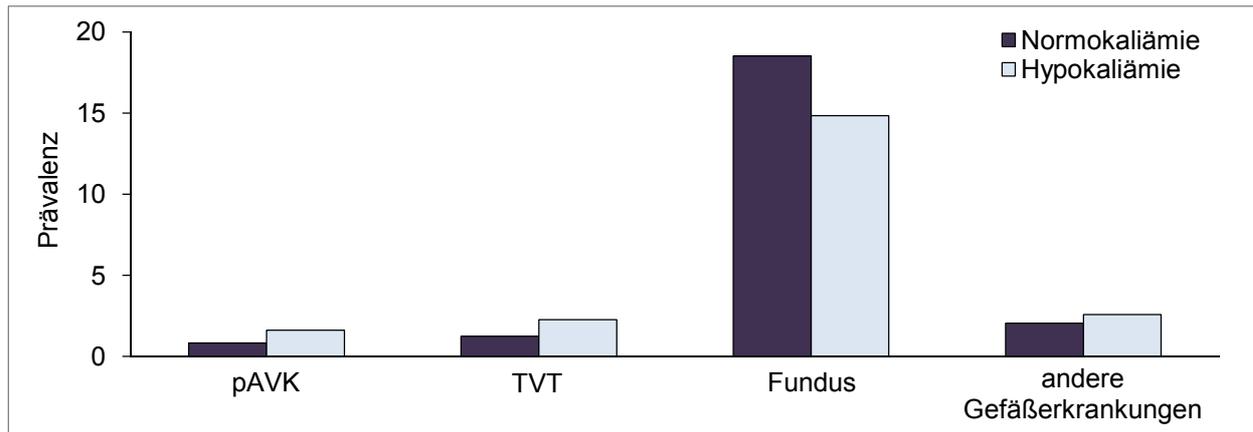


Abb. 14: Erkrankungen des peripher-vaskulären Gefäßsystems im Vergleich zwischen normo- und hypokaliämischem PHA.

6.5.4 Chronische Niereninsuffizienz

Eine der häufigsten Folgen von langandauernd hohem Blutdruck ist bewiesenermaßen eine Schädigung der Nieren resultierend in einer strukturellen Gewebeeränderung und einem damit verbundenen Funktionsdefizit der Nieren. Bei den Patienten des Deutschen Conn-Registers konnte im Allgemeinen eine hohe Prävalenz von Niereninsuffizienz (10,7%) beobachtet werden. Im Vergleich zwischen normokaliämischem und hypokaliämischem PHA zeigte sich, dass letztere nicht signifikant häufiger an einer Niereninsuffizienz leiden (9,5 vs. 11,6%, $p < 0,5$).

6.5.5 Schlafapnoe

Nach Analyse der Prävalenzen der Schlafapnoe innerhalb der Patientengruppen mit normo- bzw. hypokaliämischem PHA konnten keine Unterschiede gefunden werden (6,6 vs. 6,8%). Um den in Studien diskutierten Zusammenhang zwischen der Schlafapnoe und der Aldosteronkonzentration ebenfalls im Deutschen Conn-Register zu untersuchen, teilten wir die Patienten nach Aldosteronkonzentrationsbereichen ein (**Abb. 9**). Einen signifikanten Unterschied konnte nicht festgestellt werden, ebenso wenig ein Trend, der eine positive Korrelation vermuten lässt.

6.5.6 Tumorgrößen der Conn-Adenome und Komorbiditäten

Von den 553 Patienten war eine definitive histologische Sicherung der Diagnose bei 99 Patienten möglich, die sich einer chirurgischen Therapie unterzogen. Von diesen hatten den morphologischen Kriterien folgend 65 ein APA, 3 eine IBH, 4 APA und IBH sowie 27 nodulär-hyperplastische Nebennieren ohne nähere Beschreibung. Bei 5 von den Patienten mit APA lagen keine Angaben zur Tumorgröße vor (**Abb. 15**).

Von diesen 65 Patienten erhielten 27 (42%) einen Nebennierenvenenkatheter. In der anderen Untergruppe mit 34 Patienten hatten 12 (35%) eine Normokaliämie und 22 (65%) Hypokaliämie. Unter den verbliebenen 60 Patienten mit reseziertem und histologisch gesichertem APA hatten 31 (17 Männer, 14 Frauen) ein Adenom <20 mm ($11,4 \pm 3,5$ mm, range 5-18 mm) und 29 (10 Männer, 19 Frauen) hatten ein Adenom ≥ 20 mm ($34,9 \pm 16,3$ mm, range 20-70 mm).

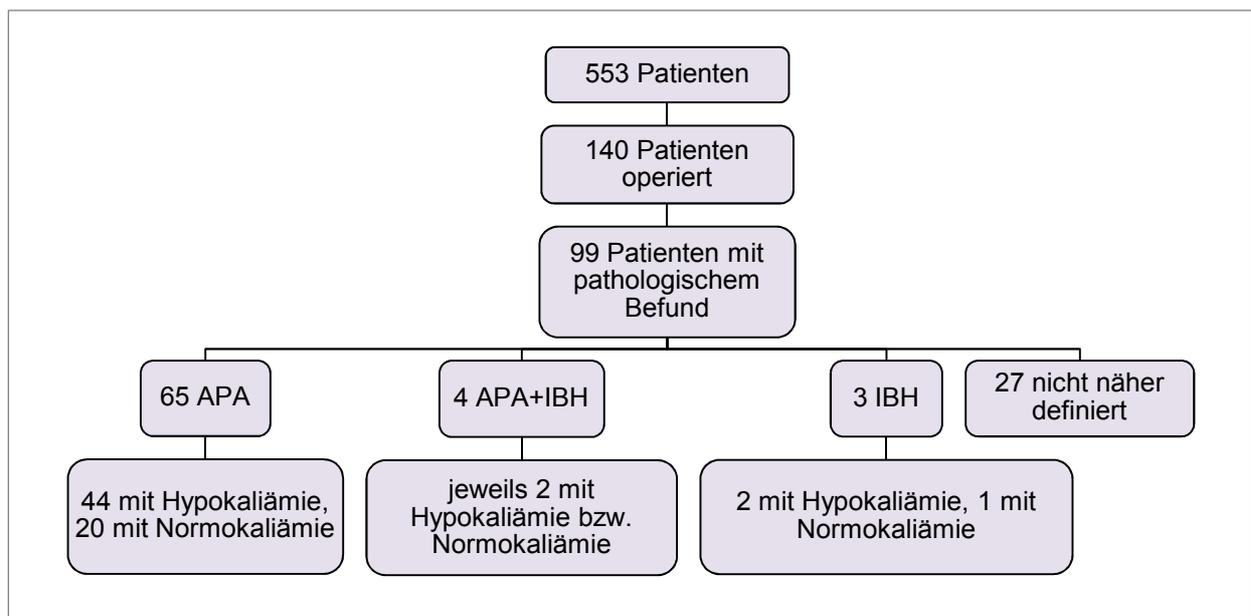


Abb. 15: Übersicht der Patienten mit chirurgischer Behandlung des PHA.

Wenn auch nicht signifikant, so ist dennoch ein Trend dahingehend zu erkennen, dass Patienten mit einem APA <20 mm, abgesehen von den kardiovaskulären Erkrankungsereignissen, eine leicht höhere Prävalenz bei Nebenerkrankungen aufweisen (zerebrovaskuläre Ereignisse 12,9 vs. 10,3%; kardiovaskuläre Ereignisse 16,1 vs. 17,2%; peripher-vaskuläre Ereignisse 25,8 vs. 13,8%; chronische Niereninsuffizienz 16,1 vs. 10,3%; Schlafapnoe 6,4 vs. 3,4%). Gleiches trifft auf die im Mittel etwas höhere

Aldosteronkonzentration bei Patienten dieser Untergruppe im Vergleich zu Patienten mit einem APA ≥ 20 mm zu (322 ± 337 pg/ml vs. 317 ± 271 pg/ml) (**Tab. 3**).

Tab. 3: Klinische und biochemische Daten der Patienten in Abhängigkeit von der Größe des APA			
	APA <20 mm	APA ≥ 20 mm	p-Wert
Anzahl (♂/♀)	31 (17/14)	29 (10/19)	-
APA Größe (mm)	$11,4 \pm 3,5$	$34,9 \pm 16,3$	<0,001
Alter (Jahre)	$53 \pm 18,1$	$53,2 \pm 13,4$	n.s.
Body mass index (kg/m ²)	$26,7 \pm 4,5$	$27,1 \pm 4,8$	n.s.
Dauer der Hypertonie (Jahre)	$11,1 \pm 9,1$	$11,9 \pm 6,7$	n.s.
Präoperative Werte für:			
Serumkalium (mmol/l)	$3,6 \pm 0,6$	$3,8 \pm 0,6$	n.s.
Kreatininkonzentration (mg/dl)	$0,99 \pm 0,40$	$1,02 \pm 0,37$	n.s.
Plasmaaldosteron (pg/ml)	322 ± 337	317 ± 271	n.s.
Systolischer Blutdruck (mm Hg)	153 ± 21	161 ± 29	n.s.
Diastolischer Blutdruck (mm Hg)	92 ± 14	93 ± 13	n.s.
Prävalenz (in %)			
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	12,9	10,3	n.s.
Kardiovaskuläre Erkrankungen	16,1	17,2	n.s.
Peripher-vaskuläre Erkrankungen	25,8	13,8	n.s.
Chronische Niereninsuffizienz	16,1	10,3	n.s.
Schlafapnoe	6,4	3,4	n.s.

MW \pm SD; n.s. = nicht signifikant

Eine Subanalyse (**Tab. 4**) von Daten aus der postoperativen Nachbeobachtung (range 4-454 Tage; MW 87 Tage) konnte bei 14 Patienten mit einem APA <20 mm (45%) und bei 8 Patienten mit APA ≥ 20 mm (28%) durchgeführt werden.

Die postoperativen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte waren zwischen den Subgruppen indifferent. Bei Betrachtung der Patientensubgruppen zeigte sich, wenn auch nicht sehr deutlich, eine Verringerung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte vom prä- zum postoperativen Zustand. Gleiches konnte in der Subgruppe mit APA ≥ 20 mm gefunden werden.

Bei Betrachtung der Komorbiditäten ist kein Unterschied festzustellen, es lässt sich jedoch erkennen, dass Patienten mit einem APA <20 mm zu einer höheren Erkrankungsprävalenz bei den peripher-vaskulären Ereignissen tendieren.

Tab. 4: Klinische und biochemische Daten aus der postoperativen Nachbeobachtung der Patientensubgruppe abhängig von der Größe des APA

	APA <20 mm	APA ≥20 mm	p-Wert
Anzahl (♂/♀)	14 (9/5)	8 (2/6)	-
APA Größe (mm)	11,0 ± 4,2	37,6 ± 16,1	<0,001
Alter (Jahre)	53,9 ± 12,9	48,6 ± 9,9	n.s.
Body mass index (kg/m ²)	26,4 ± 4,9	28,0 ± 5,6	n.s.
Dauer der Hypertonie (Jahre)	11,1 ± 9,7	12,8 ± 8,2	n.s.
Präoperative Werte für:			
Serumkalium (mmol/l)	3,8 ± 0,6	4,0 ± 0,6	n.s.
Kreatininkonzentration (mg/dl)	1,1 ± 0,50	1,15 ± 0,56	n.s.
Plasmaaldosteron (pg/ml)	286 ± 113	299 ± 302	n.s.
Systolischer Blutdruck (mm Hg)	156 ± 21	152 ± 28	n.s.
Diastolischer Blutdruck (mm Hg)	93 ± 15	87 ± 14	n.s.
Anzahl antihypertensiver Medikamente	3,8 ± 2,4	2,5 ± 1,5	n.s.
Postoperative Werte für:			
Serumkalium (mmol/l)	4,2 ± 0,5	4,5 ± 0,5	n.s.
Kreatininkonzentration (mg/dl)	1,19 ± 0,46	1,09 ± 0,23	n.s.
Plasmaaldosteron (pg/ml)	119 ± 88*	106 ± 105	n.s.
Systolischer Blutdruck (mm Hg)	150 ± 21	140 ± 30	n.s.
Diastolischer Blutdruck (mm Hg)	85 ± 11	84 ± 9	n.s.
Anzahl antihypertensiver Medikamente	3,1 ± 2,2	2,3 ± 2,0	n.s.
Prävalenz (in %)			
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	14,3	12,5	n.s.
Kardiovaskuläre Erkrankungen	14,3	12,5	n.s.
Peripher-vaskuläre Erkrankungen	28,5	12,5	n.s.
Chronische Niereninsuffizienz	14,3	12,5	n.s.
Schlafapnoe	7,1	3,4	n.s.

MW ± SD; n.s. = nicht signifikant; * p <0,005 im Vergleich zum präoperativen Wert

6.5.7 Psychologische Aspekte

Eine Häufung depressiver Syndrome innerhalb der Patientenkohorte des Deutschen Conn-Registers konnte nicht entdeckt werden, ebenso wenig Hinweise für die Entwicklung anderer psychologischer Folgen verursacht durch die Grunderkrankung.

7. Diskussion

Bisher präsentiert diese Studie die größte Kohorte von Patienten mit PHA, die untersucht worden ist. Die Geschlechtsverteilung ist mit denen anderer Studien vergleichbar [47]. Die Verteilung von normo- und hypokaliämischer Variante des PHA war ebenfalls vergleichbar mit der in der Studie von Mulatero *et al.* [52] nachgewiesenen Prävalenz des hypokaliämischen PHA von 50%. Dies steht im Gegensatz zu bisherigen Erkenntnissen, die davon ausgehen, dass zwei von drei Patienten die normokaliämische Form des PHA haben [23, 41, 53]. Eine Erklärung hierfür liegt sehr wahrscheinlich im Zeitraum der retrospektiven Beobachtung, die im Deutschen Conn-Register von 1990 bis 2006 reicht, da in den Anfängen der 90er Jahre die normokaliämische Variante noch eine selten gestellte Diagnose war. Zudem deckten Untersuchungen älterer medizinischer Daten häufig Hypokaliämien zu einem Zeitpunkt bei Patienten auf, die die Diagnose eines normokaliämischen PHA erhalten hatten.

Die insgesamt höhere Prävalenz des PHA hängt vor allem damit zusammen, dass die normokaliämische Variante lange nicht bekannt war bzw. entsprechende Screeningtests nicht vorhanden waren. Mit Einführung des Aldosteron-Renin-Quotienten und Verlassen der Kaliumbestimmung als Screeningmethode änderte sich dies und mehr Patienten mit normokaliämischem PHA konnten entdeckt werden.

Zwischen den beiden Gruppen mit normo- und hypokaliämischer Form des PHA gab es signifikante Unterschiede bei systolischem und diastolischem Blutdruck, sowie bei den Aldosteronkonzentrationen jeweils mit den höheren Werten bei Patienten mit hypokaliämischem PHA. Dennoch erhielten beide Patientengruppen die gleiche antihypertensive Medikation, weshalb man annehmen muss, dass die Patienten mit der hypokaliämischen Variante insgesamt unter schlechterer medizinischer Betreuung standen, als ihre normokaliämischen Leidensgenossen. Die häufig bei Patienten mit resistenter Hypertonie getroffene Beobachtung einer hohen Prävalenz des PHA bis zu 25% wird dadurch noch untermauert [7, 20].

Bisherige Studien unterteilten ihre Kohorten nicht nach normo- und hypokaliämischer Variante, um nach Differenzen zwischen beiden Formen zu suchen, sondern konzentrierten sich auf die Unterscheidung vor allem zwischen den histologischen Formen APA und IBH. Eine Einteilung nach Kaliumkonzentration jedoch ist sinnvoll, da diese ein

möglicher Marker für die Schwere der Erkrankung sein könnte. In der Studie von Milliez *et al.* [47] waren von den insgesamt 124 Patienten mit PHA nur 3 Patienten dabei, deren Kaliumkonzentration über 3,6 mmol/l und damit im normokaliämischen Bereich war. Die beiden Subgruppen waren in Alter, Blutdruck und kardiovaskulären Risikofaktoren gleich, wohingegen die Werte für die Aldosteronkonzentration bei den Patienten mit einem APA höher waren als bei denen mit einer IBH, wenn ein Vergleich mit dieser kleinen Patientenanzahl gemacht werden dürfte. Die Daten dieser Arbeit lassen darauf schließen, dass die Anzahl von Krankheitsereignissen aller Komorbiditäten zusammengefasst mit höher werdender Aldosteronkonzentration zunimmt.

Bei Betrachtung der Gesamtheit aller Komorbiditäten aufgeteilt in die Konzentrationsbereiche für Aldosteron im Plasma zeigte sich für Patienten im Deutschen Conn-Register allenfalls ein Trend dahingehend, dass eine positive Korrelation zwischen der Aldosteronkonzentration und der Anzahl von Erkrankungen besteht. Bei Aufteilung nach hypo- und normokaliämischer Variante des PHA konnten keine signifikanten Unterschiede dargestellt werden. Die Differenzen zwischen beiden Gruppen in den Bereichen von 400 bis 499 und 500 bis 599 sind nicht sehr aussagekräftig, da insbesondere in der Gruppe des normokaliämischen PHA die Anzahl der Patienten zu gering ist. Zusätzlich ist zu bedenken, dass die Abbildung nicht wiedergibt, wie lang die Patienten unter erhöhten Aldosteronkonzentrationen litten. Der Zeitraum, über den ein unangemessen hoher Aldosteron-Salz-Haushalt im Körper vorliegt, könnte durchaus eine Rolle bei der Entwicklung von Begleiterkrankungen sein, wenn man den bewiesenen inflammatorischen und profibrotischen Effekt von Aldosteron und Salz bedenkt [69, 71].

7.1 Zerebrovaskuläre Komplikationen

Die Prävalenz zerebrovaskulärer Erkrankungen im Deutschen Conn-Register beträgt 12,8%. Dies entspricht den Daten aus der Studie von Milliez *et al.* [47]. Dort war die Prävalenz von Schlaganfällen bei Patienten mit PHA deutlich höher als bei der nach Alter und Blutdruck angeglichenen Kontrollgruppe mit essentiellen Hypertonikern (12,9 vs. 3,4%). Jedoch sollte ein direkter Vergleich mit dieser Studie, aufgrund der unterschiedlichen Verteilung von hypo- zu normokaliämischem PHA unter den Patienten, nur mit Vorsicht gezogen werden. Einige Studien konnten ebenfalls eine erhöhte Prävalenz von zerebrovaskulären Erkrankungen bei PHA aufzeigen [12, 48, 55, 96] bzw. eine protektive Wirkung einer Aldosteronblockade nachweisen [65].

Eine interessante Beobachtung ist die höhere Tendenz zu Schlaganfällen bei der Gruppe der normokaliämischen Patienten im Deutschen Conn-Register, obwohl der Blutdruck und die Aldosteronkonzentration bei den Patienten mit hypokaliämischem PHA deutlich höher waren. Einen signifikanten Unterschied in body mass index oder Dauer der Hypertonie vor den Ereignissen, der diesen Umstand zumindest teilweise erklären könnte, gab es jedoch nicht.

Diesen Zusammenhang konnten Rocha *et al.* [70] nachweisen, indem sie den ischämischen Effekt des Aldosterons durch Blockade des Mineralokortikoid-Rezeptors deutlich reduzieren konnten. Auch wenn die Daten aus dem Conn-Register nur indirekte Hinweise liefern können, so lassen sie doch darauf schließen, dass die Aldosteronkonzentration eine negative Wirkung auf das zerebrovaskuläre System hat, der nicht unter dem Einfluss des Blutdrucks liegt.

Eine weitere Auffälligkeit, die von Stowasser und Gordon [93] gefunden werden konnte, ist die höhere Erkrankungsrate an hämorrhagischen Insulten bei Patienten mit durch Glukokortikoide supprimierbarem Hyperaldosteronismus.

Angesichts der insgesamt hohen Prävalenz zerebrovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit normokaliämischem PHA sollte besonderes Augenmerk darauf gelegt werden nicht nur die Patienten mit hypokaliämischem, sondern auch die mit normokaliämischem PHA zu entdecken.

7.2 Kardiovaskuläre Komplikationen

Eine überraschende Tatsache ist, dass in früheren Studien nur wenig von kardialen Komplikationen die Rede ist [1, 17, 61]. In einer Studie von Nishimura *et al.* [55] konnte nur ein Patient mit einer, der Grunderkrankung PHA zuzuordnenden, koronaren Herzkrankheit gefunden werden. Der erste Nachweis für eine signifikant erhöhte Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungsereignisse bei Patienten mit PHA war die von Milliez *et al.* [47] 2005 angefertigte Studie, in der Patienten mit PHA mit essentiellen Hypertonikern verglichen wurden. Das Ergebnis war, dass bei den eingeschlossenen Erkrankungen Myokardinfarkt (4,0 vs. 0,6%) und Vorhofflimmern (7,3 vs. 0,6%) die Patienten mit PHA deutlich häufiger an Komplikationen litten als die Patienten mit EH.

Wie oben beschrieben, wird Aldosteron eine vom Blutdruck unabhängige Wirkung zugeschrieben, die sich in einer endothelialen Dysfunktion ausdrückt und mikrovaskuläre Inflammation und Fibrosierung in Gehirn und Herz verursacht [44, 71-74, 82]. Beson-

ders unterstützt wird diese Beobachtung durch den therapeutischen Nutzen, den der Einsatz von Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten in der Therapie mit sich bringt [58-60]. Eine Studie von Catena *et al.* [11] konnte zudem aufzeigen, dass Patienten mit PHA, die anfänglich ein hohes Risiko für die Entwicklung einer kardio- und/oder zerebrovaskulären Erkrankung hatten, selbiges nach operativer oder medikamentöser Behandlung auf das Niveau von Patienten mit essentieller Hypertonie vermindert werden konnte.

Im Deutschen Conn-Register mit deutlich mehr Patienten finden sich, die Patienten in ihrer Gesamtheit betrachtet, ähnliche Daten. Die Prävalenz für Myokardinfarkt und für Vorhofflimmern betrug 3,8% bzw. 7,1%. Eine aktuelle Studie von Catena *et al.* [12] berichtet von einer dreifach erhöhten Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit PHA als bei denen mit EH. Weiterhin konnte er keine Unterschiede zwischen den Untergruppen, die in diesem Falle nach APA und idiopathischer bilateraler Hyperplasie eingeteilt wurden, feststellen. Zu gleichem Ergebnis kamen Milliez *et al.* [47], die die gleiche Gruppeneinteilung wählten. Hier jedoch könnten Unterschiede nicht auffällig gewesen sein, da in dieser Studienkohorte der Anteil an normokaliämischen PHA-Patienten deutlich geringer war. In der vorliegenden, auf einer größeren Kohorte basierenden, Arbeit hingegen konnte mit 20,6% zu 35,2% ($p < 0,001$) ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten mit normokaliämischem und hypokaliämischem PHA festgestellt werden. Bei der hypokaliämischen Variante waren insbesondere Angina pectoris und chronische Herzinsuffizienz stärker vertreten als bei Patienten mit der normokaliämischen Variante. Dies könnte durch die höheren Aldosteronkonzentrationen bei Patienten mit hypokaliämischem PHA erklärt werden. Eine Ursache für die höhere Prävalenz von Herzrhythmusstörungen könnte schon der niedrige Kaliumspiegel im Serum allein sein.

Weiterhin geht man davon aus, dass erhöhte Aldosteronkonzentrationen das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ansteigen lassen. Dies geschieht zum einen durch Hypertrophie des linken Ventrikels und zum anderen durch Fibrosierung des Herzes, vor allem den linken Vorhof betreffend, oder durch eine Kombination aus beiden [47].

Dazu kommt, dass in einer neueren Studie von Fallo *et al.* [22] untersuchte Daten von Patienten mit PHA eine hohe Prävalenz des metabolischen Syndroms unter diesen aufzeigten. Im Vergleich von Patienten mit PHA und essentieller Hypertonie stellten sie

fest, dass bei ersteren mit 41,1 % eine höhere Prävalenz des metabolischen Syndroms zu finden war als bei denen mit EH. Hier lag die Prävalenz bei 29,6 %. Um festzustellen, inwiefern ein Zusammenhang zwischen einem Aldosteronexzess und der Entwicklung eines metabolischen Syndroms besteht und welche Mechanismen eine Rolle spielen könnten, wurden weitere Studien etabliert. Hitomie *et al.* [33] demonstrierten, dass Aldosteron über oxidativen Stress möglicherweise an der Entwicklung einer vaskulären Insulinresistenz beteiligt ist. Eine andere Studie deckte zudem kürzlich auf, dass die Aktivierung des Mineralokortikoidrezeptors einen adipogenen Effekt hat [10]. Colussi *et al.* [16] wiesen 2007 in ihrer Untersuchung von 356 hypertensiven Patienten nach, dass diese eine signifikant höhere nüchtern-Plasma-Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen und HOMA-Indices hatten, als die 102 normotensiven Kontrollpersonen. Die Arbeitsgruppe zeigte, dass es mit steigender Aldosteronkonzentration zu einer deutlichen Verminderung der Metabolisierung von Glukose kommt.

Eine Studie aus dem Jahr 2006 von Catena *et al.* [14] untersuchte Patienten mit PHA, verursacht durch einen Tumor oder idiopathischer Genese, mit Patienten mit essentieller Hypertonie, angepasst nach Schwere und Dauer der Erkrankung, und Patienten mit normalem Blutdruck. Die Patienten wurden über im Mittel 5,7 Jahre beobachtet, wobei sich zeigte, dass die Teilnehmer mit PHA einen höheren HOMA-Index, eine stärkere Plasma-Insulin-Reaktion auf einen oralen Glukosetoleranztest und einen geringeren quantitativen Insulinsensitivitätscheck-Index (QUICKI) hatten. Auffällig jedoch war, dass die Veränderungen der Insulinsensitivität stärker bei den Patienten mit essentieller Hypertonie waren. Zusätzlich konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass nach einer Dauer von 6 Monaten die Behandlung des PHA zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität auf ein normales Niveau führte.

In einer Studie von Mosso *et al.* [51] wurden die Effekte einer Therapie des PHA auf Glukose- und Insulinlevel ebenfalls deutlich. Nach operativer oder medikamentöser Behandlung von Patienten mit PHA (25 mit APA und 36 mit IBH) konnte eine signifikante Verringerung von Plasma-Glukose- und Plasma-Insulin-Konzentrationen nach oralem Glukosetoleranztest bei Patienten mit Adenom demonstriert werden. Die Patienten mit einer IBH zeigten keine Verbesserung aber zumindest eine Stabilisierung der Komplikationen im Glukosestoffwechsel. Caprio *et al.* [10] entdeckten zudem kürzlich, dass die Aktivierung des Mineralokortikoidrezeptors einen adipogenen Effekt hat. Dies bedeutet im Einzelnen, dass diese Patienten häufig an Fettleibigkeit, Störungen im

Lipidstoffwechsel und Hyperglykämien leiden, allesamt Risikofaktoren für die Entstehung kardiovaskulärer Komplikationen, und das als eine weitere Ursache für die höhere Prävalenz kardiovaskulärer Komplikationen gelten könnte [92]. Diesen älteren Studien jedoch fehlte es an einer ausreichend großen Anzahl von Patienten mit PHA, einer Differenzierung zwischen den Subtypen des PHA und der Einbeziehung verschiedener Definitionen für Störungen im Glukosestoffwechsel, weshalb diese Ergebnisse vorsichtig bewertet werden sollten. Die bisher größte Studie dazu ist kürzlich von der Arbeitsgruppe um Matrozoza [45] durchgeführt worden. In dieser retrospektiven Querschnittsstudie, in der 460 PHA-Patienten mit 1363 essentiellen Hypertonikern verglichen wurden, konnte man sogar eine geringere Prävalenz von Störungen der Nüchternglukose bei Patienten mit PHA als bei den Kontrollpatienten finden. Die Konzentrationen von Glukose und Lipiden unterschied sich jedoch zwischen PHA- und EH-Patienten nicht. Auch eine Adrenalektomie konnte bei den entsprechenden Patienten mit PHA keine Veränderung zwischen prä- und postoperativen Werten für Nüchternglukose- und Lipide im Plasma verursachen. Dies bedeutet wiederum, dass in Betracht der großen Patientenkohorte eine höhere Prävalenz von metabolischen Störungen bei Patienten mit PHA nicht bestätigt werden kann.

Eine weitere Erklärung für die Differenzen zwischen normo- und hypokaliämischer Form des PHA könnten, zumindest teilweise, die im Conn-Register beobachteten unterschiedlichen Blutdruckwerte sein. Überraschenderweise ist dies bei den kardiovaskulären, nicht jedoch bei den zerebrovaskulären Komplikationen der Fall. Schließlich wird insbesondere bei der Entwicklung eines Schlaganfalls dem Bluthochdruck die größte Bedeutung beigemessen.

7.3 Komplikationen des peripher-vaskulären Systems

Wie in einer Studie von Shigematsu et al. [90] dargelegt, führt linksventrikuläre Hypertrophie auch zu Retinopathie und Nephropathie. Die bei PHA nachgewiesenen häufig auftretenden Hypertrophien des linken Ventrikels lassen demnach eine höhere Prävalenz dieser Erkrankungen bei Patienten mit PHA vermuten. Dementsprechend zeigen die Daten der vorliegenden Arbeit eine insgesamt hohe Prävalenz für den Fundus hypertonicus. Dies lässt sich jedoch nur indirekt aus einer Wirkung des Aldosterons auf die Blutdruckregulation erklären, da die Entwicklung des Fundus hypertonicus auf dem Boden eines hohen Blutdrucks entsteht. Nach bisherigen Kenntnissen zumindest, kann

keine direkte Wirkung von Aldosteron dafür verantwortlich gemacht werden kann. Unterschiede ließen sich zwischen der normokaliämischen und hypokaliämischen Variante jedoch nicht feststellen. Dennoch ist zwischen der Aldosteronkonzentration und einer morphologischen Veränderung der Blutgefäße im Körper ein Zusammenhang in einigen Studien nachgewiesen worden. In der Studie von Taddei *et al.* [95] wurde beispielsweise aufgezeigt, dass Patienten mit erhöhten Aldosteronkonzentrationen eine größere Dicke der Media-Schicht der Blutgefäße aufweisen. Eine dazu passende Studie von Bernini *et al.* [2] machte deutlich, dass Patienten mit PHA zudem eine größere Steifigkeit der Blutgefäße besaßen als Patienten mit essentieller Hypertonie.

Mit einer Prävalenz von insgesamt 21,8% sind Erkrankungen des peripher-vaskulären Systems eine häufige Komplikation bei den Patienten im Conn-Register. Eine Erklärung hierfür könnte in einer höheren Gefäßsteifigkeit und dem damit verbundenen Anstieg des peripheren Widerstands liegen, was wiederum einen Anstieg des Blutdrucks zur Folge hat. Jedoch wurden diese einzelnen Daten im Deutschen Conn-Register nicht erhoben.

7.4 Primärer Hyperaldosteronismus und Niereninsuffizienz

Das häufige Vorkommen einer Niereninsuffizienz bei Patienten mit PHA konnte bisher durch mehrere Studien belegt werden [31, 67, 76, 89]. Im Deutschen Conn-Register konnte mit 10,7% eine insgesamt hohe Prävalenz für chronische Niereninsuffizienz gefunden werden. Dabei zeigte sich trotz der höheren Blutdruckwerte bei den Patienten mit hypokaliämischem PHA keine deutliche Differenz in der Prävalenz zwischen normokaliämischem und hypokaliämischem PHA (9,5 vs. 11,6%). Eine Ursache für die in der Gesamtheit hohe Prävalenz der Niereninsuffizienz ist mit großer Wahrscheinlichkeit in der Tatsache zu finden, dass Patienten mit PHA häufig über einen sehr langen Zeitraum an einer mittelschweren bis schweren Hypertonie leiden. In Studien zur Untersuchung der Albuminausscheidung im Urin als Marker für eine Niereninsuffizienz konnte deutlich nachgewiesen werden, dass Patienten mit PHA signifikant höhere Exkretionsraten aufwiesen als Patienten mit EH, was deutlich einen Grund dafür darlegen konnte, dass die Patienten mit PHA häufiger an einer chronischen Niereninsuffizienz leiden, sofern diese nicht angemessen behandelt werden [31, 76]. Bei Patienten mit einem PHA kommt erschwerend zur langen Hypertoniedauer hinzu, dass ein Aldosteronexzess in salzhaltigem Milieu zu blutdruckunabhängigen Schäden an

Glomerulum, Interstitium sowie dem Endothel der Blutgefäße führt [76]. Da dieser Effekt durch die Blockade des Mineralokortikoidrezeptors zu einem gewissen Teil rückgängig gemacht [54], beziehungsweise dem vorgebeugt werden kann [37, 43], ist zusätzlich, neben der strukturellen Schädigung durch Hypertonie, eine Ursache für die hohe Prävalenz der Niereninsuffizienz bei den Patienten im Deutschen Conn-Register in einem funktionellen Defizit der Nieren zu vermuten. Mit zur PAPY-Studie von Rossi *et al.* [76] ähnlichen Daten konnten Sechi *et al.* [89] ebenfalls aufzeigen, dass Patienten mit PHA eine stärkere Albuminurie als Patienten mit EH hatten. Bei der Betrachtung des Quotienten aus Albumin- und Kreatininkonzentration im Urin zeigte sich der Unterschied jedoch nicht mehr, weshalb angenommen wird, dass die Albuminurie bei Patienten mit PHA auch stark auf eine reversible renale Hyperfiltration zurückzuführen ist. Rossi *et al.* [82] warfen ein, das bisher noch unklar ist in welchem Grad die Albuminurie eine eher hämodynamische als eine strukturelle Antwort auf eine Imbalance im Aldosteron-Salz-Haushalt reflektiert. Die Studie von Ribstein *et al.* [67] legt zumindest nahe, dass für die Albuminurie zu einem großen Teil eine hämodynamische Veränderung verantwortlich gemacht werden könnte.

Die Prävalenz der Niereninsuffizienz unter den Patienten im Deutschen Conn-Register müsste in einer Studie mit regelmäßiger Beobachtung der Patienten und Stützung der Diagnose auf die Errechnung der glomerulären Filtrationsrate beispielsweise durch die Cockcroft-Gault-Formel oder, soweit angemessen, durch die MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)-Formel geschehen, um die Ergebnisse präziser zu objektivieren und weitere Störfaktoren, wie z. B. unterschiedlich Referenzbereiche zwischen den verschiedenen Laboren der teilnehmenden Zentren, ausschließen zu können. Eine Studie dazu lieferten Reincke *et al.* [66], in der 408 Patienten mit PHA aus dem Deutschen Conn-Register mit einer Gruppe von 408 Patienten mit EH aus der KORA F3-Studie verglichen wurden. Die Patienten wurden nach Alter, Geschlecht und BMI angeglichen. Der prozentuale Anteil der Patienten mit einer Serumkreatininkonzentration über dem Normalbereich war bei Patienten mit PHA signifikant höher als bei Patienten mit EH (29% vs. 10%; $p < 0,001$). Zusätzlich zeigte sich ein Trend, dass die hypokaliämische Variante des PHA mit einer stärkeren Nierenschädigung assoziiert ist, als die normokaliämische Variante, auch wenn hier nur eine kleine Differenz vorlag (32% vs. 24%; $p < 0,08$). Es wurde außerdem diskutiert, dass neben Alter, Geschlecht und BMI auch die Marker für die Aktivität der Grunderkrankung, wie Plasma-Aldosteron und Se-

rum-Kalium unabhängige Vorboten einer geringeren GFR sein könnten. In dieser Studie konnte man ebenfalls aufzeigen, dass die Behandlung des PHA durch Adrenalektomie oder Mineralokortikoide zu einer Verminderung des Blutdrucks und der GFR führt, während der Serumkreatininwert anstieg. Eine Beobachtung, die mit der Studie von Ribstein et al. [67] konform geht und die These unterstützt, dass die Behandlung des PHA die renale Hyperfiltration ausschaltet und die eigentliche Schädigung der Nieren assoziiert mit PHA aufdeckt. Der aus den in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Zahlen ersichtliche Trend, dass Patienten mit hypokaliämischem PHA eher an einer chronischen Niereninsuffizienz erkranken als Patienten mit EH, wird somit bestätigt.

7.5 Schlafapnoe

Calhoun *et al.* haben 2004 in einer Studie einen Zusammenhang zwischen PHA und Schlafapnoe postuliert. Bei Patienten, die ein hohes Risiko für Schlafapnoe hatten, wurde zweimal häufiger ein PHA und eine erhöhte Aldosteronausscheidung im 24h-Urin diagnostiziert [8]. Eine weiterführende Studie konnte zudem eine Abhängigkeit zwischen der Stärke der Aldosteronkonzentration im Plasma und der Schwere der Schlafapnoe nachweisen [62].

Dieser Sachverhalt konnte durch die Daten im Deutschen Conn-Register nicht in der gleichen Form nachgewiesen werden (**Abb. 9**). Bei einer Gesamtprävalenz für alle PHA-Patienten von 6,7% ist sie jedoch eine häufige Komorbidität und in ihrer Häufigkeit des Auftretens etwa halb so stark vertreten, wie die chronische Niereninsuffizienz. Dies lässt durchaus vermuten, dass Patienten, die unter dem Einfluss hoher Aldosteronkonzentrationen stehen, dazu neigen eher an einer Schlafapnoe zu erkranken, als Patienten mit essentieller Hypertonie. Es ist allerdings auch zu beachten, dass die Schlafapnoe eng mit dem metabolischen Syndrom verbunden ist. Da das metabolische Syndrom häufig bei Patienten mit PHA gefunden werden kann muss man auch in Betracht ziehen, dass die hohe Prävalenz der Schlafapnoe im Deutschen Conn-Register dadurch bedingt sein kann. Einen Effekt wie der, den die Studie um Pratt-Ubunama et al. [62] aufzeigen konnte, lässt sich aus den vorliegenden Daten zumindest nicht nachvollziehen.

7.6 Tumorgößen der Conn-Adenome und Komorbiditäten

Die Normalisierung des Blutdrucks nach einer Operation, so nimmt man an, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Dazu gehören das Alter des Patienten bei der Operation, die Wirkungseffektivität von Spironolacton, dem Blutdruck bei Aufnahme in die Klinik [40], die Dauer der Hypertonie, die Familiengeschichte für Hypertonie, die Höhe des präoperativen Aldosteron-Renin-Quotienten [84], die Schädigung der Nieren [24], die Kaliumkonzentration im Serum, das Geschlecht [28] und der bisher stattgefundene vasculäre Umbau im Gefäßsystem des Patienten [77]. Erst kürzlich haben Giacchetti et al. [26] in einer Studie an 42 Patienten mit einem APA nachgewiesen, dass die Wiederherstellung normaler Blutdruckwerte nach operativer Entfernung des Adenoms insbesondere von der Dauer des Bluthochdrucks vor der Operation abhängig ist. Zusätzlich konnte eine Korrelation zwischen der Größe des Adenoms und dem postoperativen Ergebnissen der Blutdrucksenkung hergestellt werden. Dabei fand man heraus, dass Adenome von unter 20 mm im Durchmesser eine bessere Prognose in Hinsicht auf die Normalisierung des Blutdrucks haben, als Adenome die 20 mm oder größer sind. Eine Verbindung zwischen der Dauer des Bluthochdrucks und der Größe des Adenoms konnte jedoch nicht hergestellt werden, obwohl die als geheilt angesehenen Patienten kleinere Adenome und die Hypertonie nur über kürzere Zeiträume auftrat. Interessant war aber, dass kleinere APA mit höheren Aldosteronkonzentrationen und niedrigeren Kaliumkonzentrationen verbunden waren. Man geht davon aus, dass höhere Aldosteronkonzentrationen verbunden mit einer entsprechend langen Einwirkungszeit einen negativen Effekt auf das kardio- und zerebrovasculäre System haben [5]. Daher könnte man vermuten, dass die hohen Aldosteronwerte bei Adenomen <20 mm einen Einfluss auf die Entwicklung kardiovaskulärer Komplikationen haben, was im Gegensatz zu der Beobachtung steht, dass eine Tumorgöße von unter 20 mm ein prognostisch günstiger Faktor für die Normalisierung des Blutdrucks ist. Weitere Faktoren, die das Behandlungsergebnis beeinflussen sind in **Tabelle 5** dargestellt.

Bei der Untersuchung der Patienten im Deutschen Conn-Register konnten in Hinsicht auf Komorbiditäten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit kleineren oder größeren Adenomen als 20 mm gefunden werden. Dennoch lässt sich ein leichter Trend erkennen, der aufzeigt, dass Patienten mit einem APA <20 mm öfter an einer Erkrankung des peripher-vaskulären Systems (pAVK, hypertensive Retinopathie und TVT beinhaltend) litten.

Tab. 5: Faktoren, die Hinweise für eine Verbesserung der Hypertonie nach Adrenalektomie bei Vorliegen eines aldosteronproduzierenden Adenoms sind

Kein oder nur ein Verwandter 1. Grades mit Hypertonie [84]
2 oder weniger antihypertensiv wirkende Medikamente vor Operation [84]
Dauer der Hypertonie weniger als 5 Jahren [15, 84]
Präoperatives Ansprechen des Bluthochdrucks auf Spironolacton [15]
Höherer Aldosteron-Renin-Quotient vor Operation [84]
Normale Nierenfunktion [24]
Jüngeres Alter [24, 84]

In einer Studie von Walz et al. [98] fiel auf, dass nach einem Zeitraum von 5 Jahren nur ca. 30% der behandelten Patienten von ihrem Bluthochdruck befreit werden konnten. Nach Analyse der Daten wurde aufgezeigt, dass eine Verbesserung des Blutdrucks nicht von der Morphologie der Adenome in der histologischen Untersuchung abhing (einzelne Adenome vs. noduläre Hyperplasie). Bei einer Untersuchung der Computertomographien (CT) von Patienten deren Hypertonie beseitigt werden konnte und Patienten mit resistenter Hypertonie konnten ebenfalls keine Unterschiede festgestellt werden [84]. Dem folgend konnte in einer Studie um Rossi et al. [77] dargestellt werden, dass bei den Patienten mit APA keine Unterschiede in der Größe der Adenome deutlich wurde, unabhängig davon, ob die Patienten geheilt wurden oder ihre Hypertonie merklich oder nur leicht verbessert werden konnte. Gleiches konnten Pang et al. [57] in ihrer Studie aufdecken. Zwischen den Patientengruppen, eingeteilt in nach klinischem Behandlungsergebnis in geheilt, verbessert, indifferent sowie verschlechtert, konnten keine von der Tumorgöße abhängigen Unterschiede gefunden werden. Daher muss angenommen werden, dass die Größe des Adenoms vor Operation kein unabhängiger, verlässlicher Faktor ist, um die Prognose der antihypertensiven Therapie einschätzen zu können.

Im Gegensatz zu anderen Tumoren der Nebennieren, wie beim Cushing-Syndrom oder Phäochromozytomen, sind Heilungsraten für klinische Symptome und Hypertonie bei Patienten mit PHA geringer. Obwohl eine Hypokaliämie in 96-100% aller Fälle normalisiert werden kann [6, 28, 46] reichen die Heilungsraten für die Hypertonie von 19 bis 88% je nachdem, wie Heilung definiert worden ist.

Eine positive Auswirkung der Adrenalektomie in der Subgruppenanalyse der vorliegenden Arbeit auf die Behandlungsergebnisse der Hypertonie ließ sich nicht erkennen, dies

reicht sich jedoch in die Beobachtungen anderer Studien ein. Höchstwahrscheinlich ist dies durch bekannte Risikofaktoren, wie das höhere Alter und der langen Dauer der Hypertonie innerhalb der Patientenkohorte in der vorliegenden Untersuchung bedingt. Eine persistierende Hypertonie nach Adrenalektomie korreliert direkt mit dem Vorliegen folgender Punkte: a) mehr als einem Verwandten ersten Grades mit Hypertonie, b) einer Einnahme von mehr als zwei antihypertensiv wirkenden Medikamenten vor Operation, c) höheres Alter, d) erhöhte Kreatininkonzentrationen im Serum und e) der Dauer der Hypertonie, häufig durch zusätzlich vorliegende primäre Hypertonie bedingt [15, 84, 42].

In dieser retrospektiven Analyse einer großen Kohorte von Patienten mit APA nach Adrenalektomie konnte weder für die Inzidenz kardio- und zerebrovaskulärer Erkrankung noch für die antihypertensiven Behandlungsergebnisse ein Unterschied zwischen Patienten mit kleineren APA (<20 mm) und größeren APA (≥ 20 mm) nachgewiesen werden. Daher kann konstatiert werden, dass die Tumorgröße allein im Falle eines APA keinen prädiktiven Faktor für die Heilungschance der Hypertonie nach Adrenalektomie darstellt.

7.7 Psychologische Aspekte des primären Hyperaldosteronismus

Eine kleinere Untersuchung von Sonino *et al.* [90] erbringt Hinweise dafür, dass Patienten mit PHA häufiger an depressiven Symptomen leiden, als man dies in der normalen Bevölkerung und den Patienten in der medizinischen Grundversorgung findet. Scheinbar können einige der Beschwerden durch Behandlung des PHA (Spironolacton-Gabe oder einseitige Adrenalektomie) sogar teilweise oder ganz therapiert werden [37, 43]. Zudem sind erhöhte Aldosteronkonzentrationen im Plasma, insbesondere nachts, mit Depression assoziiert [21, 54].

Durch die Analyse der Daten aus der Patientenkohorte des Deutschen Conn-Registers konnten derartige Ergebnisse nicht aufgedeckt werden, noch ließen sich Hinweise dafür erkennen, dass psychopathologische Symptome jedweder Form durch die Grunderkrankung bedingt sind. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass sich die Findung der Diagnose eines depressiven Syndroms einzig und allein auf die Diagnoseliste der Patienten stützte, wodurch nicht sicher ist nach welchen Kriterien die Diagnosen gestellt wurden und unter welchen Lebensumständen bei den Patienten Symptome einer Depression aufgetreten sind. Daher kann hier eine Assoziation zwischen der

Aldosteronkonzentration und der Inzidenz einer depressiven Symptomatik nicht sicher hergestellt werden.

8. Einschränkungen der Studie

Limitierungen der vorliegenden Arbeit im Design einer retrospektiven multizentrischen Querschnittsstudie beinhalten mögliche Unterschiede im Umgang mit den Patienten und deren Daten zwischen den teilnehmenden Zentren, da Diagnose- und Laborprotokolle vor Beginn der Studie nicht angeglichen werden konnten. Des Weiteren fehlt eine nach den Patientencharakteristika (beispielsweise Blutdruckwerte, Alter, Dauer der Hypertonie) angegliche Referenzgruppe mit Patienten, die an einer essentiellen Hypertonie erkrankt sind, wodurch direkte Vergleiche zwischen beiden Gruppen nicht möglich sind. Zudem kann ein möglicher Bias, der durch die Tatsache entsteht, dass häufig mehrere Kliniken im Verlauf einer Krankheitsgeschichte Einfluss darauf nehmen und die Diagnosestellung auf wechselnden Kriterien beruhte, nicht ausgeschlossen werden. Dadurch ist eine Unterschätzung der Beziehung des PHA zu den schweren kardiovaskulären Erkrankungsereignissen denkbar. Weiterhin muss bedacht werden, dass die Definition der Begleiterkrankungen auf den Diagnosestellungen in Arztbriefen bei Aufnahme der Patienten in die Klinik beruhen und, dass zwischen 1990 und 2007 die Assays für die Ermittlung der Laborwerte stetig verändert wurden, was wiederum die Beurteilung der Komorbiditäten in Abhängigkeit von der Aldosteronkonzentration beeinflusst haben könnte.

9. Zusammenfassung

Der schon 1955 von J. W. Conn entdeckte primäre Hyperaldosteronismus oder auch, in seiner klassischen hypokaliämischen Form, Conn-Syndrom genannt, ist eine seit 15 Jahren immer häufiger gestellte Diagnose. Heute nimmt man an, dass mindestens 10% der Bevölkerung mit Hypertonie an einem primären Hyperaldosteronismus leiden. Dies ist vor allem auf den Einsatz neuer Screeningmethoden, wie dem Aldosteron-Renin-Quotienten, zurück zu führen, wodurch die Entdeckung der normokaliämischen Variante des primären Hyperaldosteronismus möglich wurde.

Die vorliegende Arbeit dient der Untersuchung des neu etablierten Deutschen Conn-Registers auf Hinweise für das Auftreten von Begleiterkrankungen und Unterschieden in deren Prävalenz und Schwere zwischen der hypokaliämischen und normokaliämischen Form des primären Hyperaldosteronismus. Die Studie ist eine retrospektive Querschnittsstudie basierend auf Daten, die von 6 Zentren zwischen 1990 und 2007 gesammelt wurden und stellt somit eine Analyse der bisher größten Kohorte von Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus dar.

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung des Mittelwertes \pm Standardabweichung oder Median plus Intervall, des ungepaarten t-Tests, Mann-Whitney-Wilcoxon Tests oder des exakten Tests nach Fisher. Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen, das Risiko von Komorbiditätsereignissen wurde mit der Odds Ratio \pm 95% Konfidenzintervall angegeben.

Von den 553 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 61 ± 13 Jahren hatten 56,1% die hypokaliämische und 44,9% die normokaliämische Form des primären Hyperaldosteronismus. Die systolischen (164 ± 29 vs. 155 ± 27 mm Hg) und diastolischen (96 ± 18 vs. 93 ± 15 mm Hg) Blutdruckwerte waren bei den hypokaliämischen Patienten signifikant höher als bei denen mit der normokaliämischen Form. Die Prävalenz kardiovaskulärer Komorbiditäten (Angina pectoris, Myokardinfarkt, chronische Herzinsuffizienz, Koronarangioplastie) betrug 16,3%, wobei Angina pectoris und chronische Herzinsuffizienz signifikant häufiger bei Patienten mit der hypokaliämischen Variante auftraten (9,0 vs. 2,1%, $p < 0,001$ bzw. 5,5 vs. 2,1%, $p < 0,01$). Vorhofflimmern trat bei 7,1% und andere Herzrhythmusstörungen bei 5,2% aller Patienten auf. Bei den zerebrovaskulären Komorbiditäten (transitorisch ischämische Attacke, prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit, Schlaganfall) zeigten sich insgesamt keine Unterschiede zwischen den beiden Varianten des primären Hyperaldosteronismus, obwohl die Prävalenz von Schlaganfällen tendenziell höher bei normokaliämischen Patienten war. Eine chronische Niereninsuffizienz trat häufiger bei Patienten mit hypokaliämischem primärem Hyperaldosteronismus auf (11,6 vs. 9,5%), ein signifikanter Unterschied bestand hier jedoch nicht. Erkrankungen des peripher-vaskulären Systems traten insgesamt häufig auf (21,8%), jedoch ohne Differenz zwischen beiden Formen der Grunderkrankung. Des Weiteren fanden sich keine Hinweise auf mit einem primärem Hyperaldosteronismus assoziierte psychologische Erkrankungen. Die Prävalenz der Schlafapnoe hingegen war mit insgesamt 6,7% hoch, jedoch

ohne Unterschied zwischen der hypo- und normokaliämischen Form. Bei Betrachtung der Tumorgrößen des auf der Basis eines aldosteronproduzierenden Adenoms entstandenen primären Hyperaldosteronismus ergab sich, dass die Größe eines Adenoms allein im Hinblick auf die Heilung der Hypertonie nach Adrenalektomie keine Aussagekraft besitzt.

Die Daten zeigen eine hohe Prävalenz von Komorbiditäten bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus und bestätigen die These, dass zwischen der hypo- und normokaliämischen Form zumindest in einigen Bereichen der kardiovaskulären jedoch nicht zerebrovaskulären Begleiterkrankungen signifikante Differenzen existieren.

Außerdem machen die Daten der vorliegenden Arbeit deutlich, dass Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus unabhängig vom Kaliumstatus unter Patienten mit Hypertonie identifiziert und adäquat behandelt werden müssen, sei es durch medikamentöse oder chirurgische Therapie um der potenziellen Gefahr eines erhöhten Risikos für Begleiterkrankungen vorzubeugen. Die Notwendigkeit auch bei Patienten mit normaler Kaliumkonzentration nach einem PHA zu suchen, wird besonders deutlich durch die gegenüber essentiellen Hypertonikern höhere Prävalenz von Komorbiditäten, die in beiden Subgruppen zu sehen ist und vermutlich durch die blutdruckunabhängigen Effekte des Aldosteronexzesses hervorgerufen wird. Des Weiteren ist es wichtig, dass aufgrund der Vielfalt an Mitteln, die zur Diagnose der Erkrankung und Therapieplanung führten, ein einheitliches Verfahren und Kriterien etabliert werden müssen, um eine Qualitätssicherung zu ermöglichen.

10. Referenzverzeichnis

1. **Abdo A, Bebb RA and Wilkins GE** 1999 Ventricular fibrillation: an extreme presentation of primary hyperaldosteronism. *Can J Cardiol.* 15: 347-348
2. **Bernini G, Galetta F, Franzoni F et al.** 2008 Arterial stiffness, intima-media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens.* 26: 2399-2405
3. **Born-Frontsberg E and Quinkler M** 2009 [Conn's syndrome]. *Internist (Berl).* 50: 17-26
4. **Born-Frontsberg E, Reincke M, Beuschlein F and Quinkler M** 2009 Tumor Size of Conn's Adenoma and Comorbidities. *Horm Metab Res.*
5. **Born-Frontsberg E, Reincke M, Rump LC et al.** 2009 Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 94: 1125-1130
6. **Brunt LM, Moley JF, Doherty GM, Lairmore TC, DeBenedetti MK and Quasebarth MA** 2001 Outcomes analysis in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for hormonally active adrenal tumors. *Surgery.* 130: 629-634; discussion 634-625
7. **Calhoun DA** 2007 Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? *Pro. Hypertension.* 50: 447-453
8. **Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA and Harding SM** 2004 Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest.* 125: 112-117
9. **Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB and Weissmann P** 2002 Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 40: 892-896
10. **Caprio M, Feve B, Claes A, Viengchareun S, Lombes M and Zennaro MC** 2007 Pivotal role of the mineralocorticoid receptor in corticosteroid-induced adipogenesis. *Faseb J.* 21: 2185-2194
11. **Catena C, Colussi G, Lapenna R et al.** 2007 Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension.* 50: 911-918
12. **Catena C, Colussi G, Nadalini E et al.** 2008 Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med.* 168: 80-85

-
13. **Catena C, Colussi G and Sechi LA** 2006 Renal function in primary aldosteronism. *Hypertension* 48, e110; author reply e111
 14. **Catena C, Lapenna R, Baroselli S et al.** 2006 Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 91: 3457-3463
 15. **Celen O, O'Brien MJ, Melby JC and Beazley RM** 1996 Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism. *Arch Surg.* 131: 646-650
 16. **Colussi G, Catena C, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A and Sechi LA** 2007 Insulin resistance and hyperinsulinemia are related to plasma aldosterone levels in hypertensive patients. *Diabetes Care.* 30: 2349-2354
 17. **Conn JW, Knopf RF and Nesbit RM** 1964 Clinical Characteristics of Primary Aldosteronism from an Analysis of 145 Cases. *Am J Surg.* 107: 159-172
 18. **Corry DB and Tuck ML** 2003 The effect of aldosterone on glucose metabolism. *Curr Hypertens Rep.* 5: 106-109
 19. **Danforth DN, Jr., Orlando MM, Bartter FC and Javadpour N** 1977 Renal changes in primary aldosteronism. *J Urol.* 117: 140-144
 20. **Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A and Lilledahl NP** 2004 Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens.* 22: 2217-2226
 21. **Emanuele E, Geroldi D, Minoretti P, Coen E and Politi P** 2005 Increased plasma aldosterone in patients with clinical depression. *Arch Med Res.* 36: 544-548
 22. **Fallo F, Veglio F, Bertello C et al.** 2006 Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 91: 454-459
 23. **Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C et al.** 2000 Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab.* 85: 1863-1867
 24. **Fukudome Y, Fujii K, Arima H et al.** 2002 Discriminating factors for recurrent hypertension in patients with primary aldosteronism after adrenalectomy. *Hypertens Res.* 25: 11-18
 25. **Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, Toivola B and Davidson RC** 2001 Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis.* 37: 699-705
 26. **Giacchetti G, Ronconi V, Rilli S, Guerrieri M, Turchi F and Boscaro M** 2009 Small tumor size as favorable prognostic factor after adrenalectomy in Conn's adenoma. *Eur J Endocrinol.* 160: 639-646

-
27. **Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S and Carey RM** 2005 The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 16: 120-126
 28. **Goh BK, Tan YH, Yip SK, Eng PH and Cheng CW** 2004 Outcome of patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for primary hyperaldosteronism. *Jsls.* 8: 320-325
 29. **Gonzaga CC and Calhoun DA** 2008 Resistant hypertension and hyperaldosteronism. *Curr Hypertens Rep.* 10: 496-503
 30. **Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA and Rutherford JC** 1994 High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 21: 315-318
 31. **Halimi JM and Mimran A** 1995 Albuminuria in untreated patients with primary aldosteronism or essential hypertension. *J Hypertens.* 13: 1801-1802
 32. **Hensen J and Oelkers W** 1997 [Mineralocorticoid-induced hypertension]. *Med Klin (Munich).* 92: 273-278
 33. **Hitomi H, Kiyomoto H, Nishiyama A et al.** 2007 Aldosterone suppresses insulin signaling via the downregulation of insulin receptor substrate-1 in vascular smooth muscle cells. *Hypertension.* 50: 750-755
 34. **Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrak O, Strauch B and Widimsky J, Jr.** 2007 Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *J Hypertens.* 25: 1451-1457
 35. **Hollenberg NK** 2004 Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int.* 66: 1-9
 36. **Irie F, Iso H, Sairenchi T et al.** 2006 The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int.* 69: 1264-1271
 37. **Khurshid KA and Weaver ME** 2005 Conn's syndrome presenting as depression. *Am J Psychiatry.* 162: 1226
 38. **Lam EY, Funder JW, Nikolic-Paterson DJ, Fuller PJ and Young MJ** 2006 Mineralocorticoid receptor blockade but not steroid withdrawal reverses renal fibrosis in deoxycorticosterone/salt rats. *Endocrinology.* 147: 3623-3629
 39. **Lawes CM, Vander Hoorn S and Rodgers A** 2008 Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet.* 371: 1513-1518
 40. **Lo CY, Tam PC, Kung AW, Lam KS and Wong J** 1996 Primary aldosteronism. Results of surgical treatment. *Ann Surg.* 224: 125-130

-
41. **Loh KC, Koay ES, Khaw MC, Emmanuel SC and Young WF, Jr.** 2000 Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab.* 85: 2854-2859
 42. **Lumachi F, Ermani M, Basso SM, Armanini D, Iacobone M and Favia G** 2005 Long-term results of adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: multivariate analysis of factors affecting unresolved hypertension and review of the literature. *Am Surg.* 71: 864-869
 43. **Malinow KC and Lion JR** 1979 Hyperaldosteronism (Conn's disease) presenting as depression. *J Clin Psychiatry.* 40: 358-359
 44. **Marney AM and Brown NJ** 2007 Aldosterone and end-organ damage. *Clin Sci (Lond).* 113: 267-278
 45. **Matrozova J, Steichen O, Amar L, Zacharieva S, Jeunemaitre X and Plouin PF** 2009 Fasting plasma glucose and serum lipids in patients with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension.* 53: 605-610
 46. **Meria P, Kempf BF, Hermieu JF, Plouin PF and Duclos JM** 2003 Laparoscopic management of primary hyperaldosteronism: clinical experience with 212 cases. *J Urol.* 169: 32-35
 47. **Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME and Mourad JJ** 2005 Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 45: 1243-1248
 48. **Miro O, Pastor P, Pedrol E, Mallofre C, Grau JM and Cardellach F** 1995 [Cerebral vascular complications in Conn's disease: report of two cases]. *Neurologia.* 10: 209-211
 49. **Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A et al.** 2003 Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension.* 42: 161-165
 50. **Mosso L, Fardella C, Montero J et al.** 1999 [High prevalence of undiagnosed primary hyperaldosteronism among patients with essential hypertension]. *Rev Med Chil.* 127: 800-806
 51. **Mosso LM, Carvajal CA, Maiz A et al.** 2007 A possible association between primary aldosteronism and a lower beta-cell function. *J Hypertens.* 25: 2125-2130
 52. **Mulatero P, Bertello C, Rossato D et al.** 2008 Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 93: 1366-1371
 53. **Mulatero P, Stowasser M, Loh KC et al.** 2004 Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab.* 89: 1045-1050

-
54. **Murck H, Held K, Ziegenbein M, Kunzel H, Koch K and Steiger A** 2003 The renin-angiotensin-aldosterone system in patients with depression compared to controls--a sleep endocrine study. *BMC Psychiatry*. 3: 15
 55. **Nishimura M, Uzu T, Fujii T et al.** 1999 Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis*. 33: 261-266
 56. **Novello M, Catena C, Nadalini E et al.** 2007 Renal cysts and hypokalemia in primary aldosteronism: results of long-term follow-up after treatment. *J Hypertens*. 25: 1443-1450
 57. **Pang TC, Bambach C, Monaghan JC et al.** 2007 Outcomes of laparoscopic adrenalectomy for hyperaldosteronism. *ANZ J Surg*. 77: 768-773
 58. **Pitt B, Reichek N, Willenbrock R et al.** 2003 Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation*. 108: 1831-1838
 59. **Pitt B, Remme W, Zannad F et al.** 2003 Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 348: 1309-1321
 60. **Pitt B, Zannad F, Remme WJ 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: 709-717
 61. **Porodko M, Auer J and Eber B** 2001 Conn's syndrome and atrial fibrillation. *Lancet*. 357: 1293-1294
 62. **Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM and Calhoun DA** 2007 Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest*. 131: 453-459
 63. **Quinkler M, Lepenies J and Diederich S** 2002 Primary hyperaldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 110: 263-271
 64. **Quinkler M and Reincke M** 2006 [Modern pharmacological aspects of hyperaldosteronism therapy]. *Internist (Berl)*. 47: 953-959
 65. **Rayner BL, Opie LH and Davidson JS** 2000 The aldosterone/renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *S Afr Med J*. 90: 394-400
 66. **Reincke M, Rump LC, Quinkler M et al.** 2009 Risk factors associated with a low glomerular filtration rate in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 94: 869-875
 67. **Ribstein J, Du Cailar G, Fesler P and Mimran A** 2005 Relative glomerular hyperfiltration in primary aldosteronism. *J Am Soc Nephrol*. 16: 1320-1325

-
68. **Rizzoni D, Muiesan ML, Porteri E et al.** 1998 Relations between cardiac and vascular structure in patients with primary and secondary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 32: 985-992
 69. **Rizzoni D, Paiardi S, Rodella L et al.** 2006 Changes in extracellular matrix in subcutaneous small resistance arteries of patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 91: 2638-2642
 70. **Rocha R, Chander PN, Khanna K, Zuckerman A and Stier CT, Jr.** 1998 Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension.* 31: 451-458
 71. **Rocha R and Funder JW** 2002 The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular system. *Ann N Y Acad Sci.* 970: 89-100
 72. **Rocha R, Martin-Berger CL, Yang P, Scherrer R, Delyani J and McMahon E** 2002 Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II/salt-induced vascular inflammation in the rat heart. *Endocrinology.* 143: 4828-4836
 73. **Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE et al.** 2002 Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 283: H1802-1810
 74. **Rocha R and Stier CT, Jr.** 2001 Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissues. *Trends Endocrinol Metab.* 12: 308-314
 75. **Rossi GP, Bernini G, Caliumi C et al.** 2006 A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 48: 2293-2300
 76. **Rossi GP, Bernini G, Desideri G et al.** 2006 Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension.* 48: 232-238
 77. **Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D et al.** 2008 Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension.* 51: 1366-1371
 78. **Rossi GP, Pessina AC and Heagerty AM** 2008 Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *J Hypertens.* 26: 613-621
 79. **Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E, Scognamiglio R, Pietra M and Pessina AC** 1998 Left ventricular systolic function in primary aldosteronism and hypertension. *J Hypertens.* 16: 2075-2077
 80. **Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P et al.** 1996 Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension.* 27: 1039-1045
 81. **Rossi GP, Seccia TM and Pessina AC** 2008 Primary aldosteronism: part II: subtype differentiation and treatment. *J Nephrol.* 21: 455-462

-
82. **Rossi GP, Sechi LA, Giacchetti G, Ronconi V, Strazzullo P and Funder JW** 2008 Primary aldosteronism: cardiovascular, renal and metabolic implications. *Trends Endocrinol Metab.* 19: 88-90
 83. **Ruilope LM** 2008 Aldosterone, hypertension, and cardiovascular disease: an endless story. *Hypertension.* 52: 207-208
 84. **Sawka AM, Young WF, Thompson GB et al.** 2001 Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med.* 135: 258-261
 85. **Schirpenbach C LS, Beuschlein F, Reincke M** 2004 Primary aldosteronism: Diagnosis and differential diagnosis. *J Lab Med.* 28: 135-143
 86. **Schirpenbach C, Segmiller F, Diederich S 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: 305-311
 87. **Schwartz GL and Turner ST** 2005 Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem.* 51: 386-394
 88. **Sechi LA, Colussi G and Catena C** 2009 Metabolic dysfunction in primary aldosteronism. *Hypertension.* 53: e37; author reply e38
 89. **Sechi LA, Novello M, Lapenna R et al.** 2006 Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *Jama.* 295: 2638-2645
 90. **Shigematsu Y, Hamada M, Okayama H et al.** 1997 Left ventricular hypertrophy precedes other target-organ damage in primary aldosteronism. *Hypertension.* 29: 723-727
 91. **Sonino N, Fallo F and Fava GA** 2006 Psychological aspects of primary aldosteronism. *Psychother Psychosom.* 75: 327-330
 92. **Sowers JR, Whaley-Connell A and Epstein M** 2009 Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med.* 150: 776-783
 93. **Stowasser M and Gordon RD** 2001 Familial hyperaldosteronism. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 78: 215-229
 94. **Suzuki T, Abe H, Nagata S et al.** 1988 Left ventricular structural characteristics in unilateral renovascular hypertension and primary aldosteronism. *Am J Cardiol.* 62: 1224-1227
 95. **Taddei S, Virdis A, Mattei P and Salvetti A** 1993 Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension.* 21: 929-933

-
96. **Takeda R, Matsubara T, Miyamori I, Hatakeyama H and Morise T** 1995 Vascular complications in patients with aldosterone producing adenoma in Japan: comparative study with essential hypertension. The Research Committee of Disorders of Adrenal Hormones in Japan. *J Endocrinol Invest.* 18: 370-373
 97. **Tonelli M, Jose P, Curhan G, Sacks F, Braunwald E and Pfeffer M** 2006 Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial. *Bmj.* 332: 1426
 98. **Walz MK, Gwosdz R, Levin SL et al.** 2008 Retroperitoneoscopic adrenalectomy in Conn's syndrome caused by adrenal adenomas or nodular hyperplasia. *World J Surg.* 32: 847-853

11. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12. Publikationsliste

1. **Born-Frontsberg E and Quinkler M** 2009 [Conn's syndrome]. Internist (Berl). 50: 17-26
2. **Born-Frontsberg E, Reincke M, Beuschlein F and Quinkler M** 2009 Tumor Size of Conn's Adenoma and Comorbidities. Horm Metab Res.
3. **Born-Frontsberg E, Reincke M, Rump LC et al.** 2009 Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry. J Clin Endocrinol Metab. 94: 1125-1130

13. Danksagung

Ich danke den teilnehmenden Zentren des Deutschen Conn-Registers, insbesondere Prof. Dr. Martin Reincke (Mitgliedsvorstand München). Außerdem danke ich Felix Segmiller, Carolina Klempau, Stefanie Reuschl (alle München), Nora Ockenfels (Bochum) und Katharina Maier (Würzburg) für die Hilfe bei der Datenerfassung und den Kollegen des Nebennierennetzwerks GANIMED, deren Organisation die Verwirklichung der vorliegenden Arbeit möglich machte.

Ferner danke ich PD Dr. Sven Diederich, Prof. Dr. Ulrich Bogner und PD Dr. Reinhard Finke für die Unterstützung bei der Patientenrekrutierung.

Meiner Familie danke ich für ihre Wertschätzung und ihr Vertrauen in meine Arbeit. Besonderer Dank gilt meinen Eltern auch für ihr Verständnis dafür, dass ich nicht immer nur große Schritte machen konnte. Außerdem vor allem dafür, dass sie mir die Möglichkeit gaben Humanmedizin zu studieren und mich auch über die eigentliche Studienzeit hinaus so großartig unterstützt haben.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. Marcus Quinkler für die Chance zur Promotion und die großartige Unterstützung während der gesamten Promotionszeit. Durch seine intensive Betreuung und sein Interesse an meiner Entwicklung als sein Doktorand behielt ich immer die Motivation und Freude an meiner Arbeit. Er förderte mich sehr durch sein Wissen und die fachlichen Auseinandersetzungen mit meiner Arbeit, durch die Möglichkeit zur Teilnahme an Kongressen, die mir die Chance boten meine Ergebnisse zu präsentieren und beteiligte mich darüber hinaus auch an nachfolgenden Projekten. Durch seine Wertschätzung meiner Person und Vertrauen in meine Fähigkeiten fühle ich mich ihm freundschaftlich sehr verbunden.

14. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Eric Born-Frontsberg, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Kardio- und zerebrovaskuläre Komorbiditäten bei hypo- und normokaliämischem Hyperaldosteronismus: Ergebnisse des Deutschen Conn - Registers* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 08. Dezember 2009

Eric Born-Frontsberg