

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Stefan Frantz

Sekundärneoplasien bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Katrin Köchel
aus Würzburg

Würzburg, Februar 2018



Referentin: Prof. Dr. med. Stefanie Hahner

Korreferent bzw. Korreferentin: PD Dr. med. Katica Krajinovic

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 12.05.2020

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Der arterielle Hypertonus	1
1.2	Die Nebenniere	2
1.2.1	Makroskopische und mikroskopische Anatomie der Nebenniere	2
1.2.2	Physiologie der Nebenniere	3
1.3	Primärer Hyperaldosteronismus	8
1.3.1	Epidemiologie, Ätiologie und Klinik des primären Hyperaldosteronismus	8
1.3.2	Pathologie des primären Hyperaldosteronismus	10
1.3.3	Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus	11
1.3.4	Therapie des primären Hyperaldosteronismus	14
1.4	Komorbiditäten des primären Hyperaldosteronismus	16
1.4.1	Kardiovaskuläre, cerebrovaskuläre, renale und metabolische Komorbiditäten	16
1.4.2	Aldosteron als Motor der Entstehung von Komorbiditäten	18
1.4.3	Neoplasien bei Hypertonikern und Patienten mit PHA	19
1.5	Nierenzellkarzinom	20
1.5.1	Epidemiologie und Pathogenese	20
1.5.2	Klinik und Diagnostik	21
1.5.3	Pathologie	22
1.6	Fragestellung	23
2	Material und Methode	24
2.1	Das Conn-Register	24
2.1.1	Studiendesign und Ziele	24
2.1.2	Einschlusskriterien	26
2.2	Rekrutierung der Würzburger Patienten	27
2.3	Standardisierte Untersuchung und Datenerhebung	28
2.3.1	Vorbereitung der Nachuntersuchung	28
2.3.2	Ablauf der ambulanten Vorstellungen	29
2.3.3	Qualitätskriterien	34
2.4	Datenverarbeitung	36
2.4.1	Datenbankauszug	36
2.4.2	Neoplasien im Kollektiv der MEPHISTO-Erhebung in Visit 1	37
2.4.3	Nierenzellkarzinome in Conn-Register und MEPHISTO-Erhebung	42
2.5	SHIP-Studie der Universität Greifswald	43
2.5.1	Studiendesign, Kollektiv und Ziele der SHIP-Studie	43
2.5.2	Erhobene Daten in der SHIP-Studie	44
2.5.3	Qualitätssicherung der SHIP-Studie	45
2.5.4	Vergleich der Neoplasien in MEPHISTO mit SHIP	46
2.6	Statistische Analysen	47

3	<u>Ergebnisse</u>	48
3.1	Gesamtkollektiv der MEPHISTO-Patienten	48
3.1.1	Grundlegende Charakterisierung des Kollektivs	48
3.1.2	Endokrinologische Laborparameter	51
3.1.3	Stoffwechsel	52
3.1.4	Genussmittel	53
3.1.5	Beschreibung der Neoplasie-Verteilung	54
3.1.6	Risikofaktoren für Neoplasien	58
3.2	Endokrine Neoplasien	71
3.2.1	Nebenschilddrüse	72
3.2.2	Hypophyse	72
3.2.3	Schilddrüse	73
3.3	Maligne Neoplasien in MEPHISTO und SHIP	73
3.3.1	Risikofaktoren und Malignome im Vergleich mit der Kontrollgruppe	73
3.3.2	Charakterisierung der MEPHISTO-Patienten mit maligner Neoplasie	78
3.4	Nierenzellkarzinom	81
3.4.1	Das Nierenzellkarzinom im Kollektiv der Conn- und MEPHISTO-Patienten	81
4	<u>Diskussion</u>	86
4.1	Neoplasien in der PHA Kohorte	86
4.2	Benigne endokrine Neoplasien	86
4.3	Malignome in der PHA Kohorte	88
4.3.1	Risikofaktoren für Malignome	90
4.3.2	Aldosteron als möglicher Risikofaktor	93
4.4	Schilddrüsenmalignome	94
4.5	Nierenzellkarzinome	95
4.6	Einschätzung der Relevanz der Daten der MEPHISTO-Studie	98
5	<u>Zusammenfassung</u>	99
6	<u>Abbildungsverzeichnis</u>	100
7	<u>Tabellenverzeichnis</u>	100
8	<u>Abkürzungsverzeichnis</u>	101
9	<u>Literaturverzeichnis</u>	102

1 Einleitung

1.1 Der arterielle Hypertonus

Die arterielle Hypertonie zählt zu den Volkskrankheiten in den westlichen Industrienationen, weist in der europäischen Bevölkerung abhängig von Alter und Region eine Prävalenz von 23-60 % auf [1-3] und ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen, die mit über 40 % die Haupttodesursache in Deutschland darstellen [4]. Weitere Risikofaktoren neben der arteriellen Hypertonie, die das kardiovaskuläre Risiko mit steigender Höhe des Blutdruckes nahezu linear ansteigen lässt, sind unter anderem Rauchen, Dyslipidämie, Adipositas und Lebensalter [5].

Kategorie	systolisch	diastolisch
optimal	< 120	< 80
normal	120-129	80-84
hochnormal	130-139	85-89
Grad 1 Hypertonie (leicht)	140-159	90-99
Grad 2 Hypertonie (mittelschwer)	160-179	100-109
Grad 3 Hypertonie (schwer)	> 180	> 110
isolierte systolische Hypertonie	> 140	< 90

Tabelle 1: Klassifikation der Blutdruckwerte (mmHg) nach der deutschen Hochdruckliga [5]

Nach Empfehlung der WHO und den Leitlinien der deutschen Hochdruckliga können Blutdruckwerte entsprechend der oben stehenden Tabelle (siehe Tab. 1) definiert und klassifiziert werden [5]. Die Diagnose einer Hypertonie wird, bedingt durch das Fehlen von Symptomen, oft erst spät gestellt. Doch auch nach Diagnosestellung ist der Blutdruck nur bei weniger als einem Drittel der Patienten zufriedenstellend (< 140/90 mmHg) eingestellt [6].

Der arterielle Hypertonus lässt sich in eine primäre und eine sekundäre Form einteilen, wobei die primäre oder auch essentielle Hypertonie mit einem Anteil von 90-95 % die häufigere Form des Bluthochdruckes darstellt. Ihr liegt eine multifaktorielle Genese ohne spezifische Ursache zugrunde. Es konnten jedoch

Verhaltensweisen wie Nikotinabusus, Alkoholkonsum und bestimmte Ernährungsgewohnheiten identifiziert werden, die gemeinsam mit einer genetischen Prädisposition die Entstehung einer essentiellen Hypertonie begünstigen.

In 5-10 % der Fälle liegt eine sekundäre Hypertonie vor, die durch eine definierte und therapierbare Erkrankung verursacht wird [6]. Zu Grunde liegende Erkrankungen können renalen oder endokrinen Ursprungs sein. Bei der renalen Hypertonie wird die renoparenchymatöse Hypertonie, die u. a. durch eine chronische Glomerulonephritis, eine hypertensive Nephrosklerose oder eine diabetische Nephropathie verursacht werden kann, vom renovasculären Bluthochdruck unterschieden, der durch eine Nierenarterienstenose hervorgerufen wird [6]. Die wichtigsten Ursachen einer endokrinen Hypertonie sind Erkrankungen der Nebennieren wie der primäre Hyperaldosteronismus, das Cushing-Syndrom oder das Phäochromozytom, die mit einem Hormonexzess von Aldosteron, Cortisol oder Katecholaminen einhergehen [6, 7]. Seltener Ursachen sind der Hypertonus im Rahmen einer Hyperthyreose, eines primären Hyperparathyreoidismus oder einer Akromegalie [8].

1.2 Die Nebenniere

1.2.1 Makroskopische und mikroskopische Anatomie der Nebenniere

Die Nebenniere ist ein paarig angelegtes Organ, das der Niere an ihrem kranialen Pol kappenförmig aufgelagert und gemeinsam mit ihr von einer Fettkapsel und der Nierenfaszie umgeben ist [9]. Das Organ selbst besteht aus zwei voneinander funktionell unabhängigen Anteilen, dem Nebennierenmark (Medulla) und der Nebennierenrinde (Cortex) [10].

Mikroskopisch ist der Cortex, in dem Steroidhormone synthetisiert werden, entsprechend der räumlichen Anordnung der Zellen von außen nach innen in drei Zonen unterteilt. Die Zona glomerulosa ist eine schmale, direkt unter der Kapsel gelegene Schicht aus in Nestern angeordneten Zellen, die als Teil des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) Mineralokortikoide bilden. In der Zona fasciculata, dem mittleren und größten Abschnitt der Rinde, werden

Glucokortikoide gebildet. Die Zellen sind hier in radiären Strängen angeordnet. Androgene stammen aus der Zona reticularis, welche die innerste Schicht der Nebennierenrinde darstellt und aus netzartig angeordneten Zellen besteht [10]. Das Nebennierenmark besteht aus großen epithelartigen Zellen, die postganglionären Neuronen des Sympathikus entsprechen und über cholinerge Synapsen innerviert werden. Markzellen können, im Gegensatz zu den anderen postganglionären Nervenzellen, nicht nur Noradrenalin bilden, sondern dieses in einem weiteren Schritt in Adrenalin umwandeln [10].

1.2.2 Physiologie der Nebenniere

1.2.2.1 Steroidhormone

Steroidhormone entstehen in der Nebennierenrinde und den Gonaden aus dem Vorläufermolekül Cholesterin durch enzymatische Modifikation. Cholesterin wird aus der Nahrung aufgenommen oder aus Acetyl-Co A neu synthetisiert. Die Enzyme der Steroidsynthese sind überwiegend Cytochrom-P-450-Mischoxygenasen. Je nach enzymatischer Ausstattung der Zelle entstehen Hormone einer der drei Hauptsteroidgruppen (Glucokortikoide, Mineralokortikoide und Androgene). Im Gegensatz zu den meisten anderen Hormonen werden Steroidhormone nicht gespeichert, sondern erst auf einen spezifischen Reiz hin gebildet. Im Blut werden sie zum Schutz vor Abbau und Ausscheidung an größere Transportproteine gebunden, wodurch ihre Halbwertszeit auf bis zu mehrere Stunden oder Tage verlängert wird. Nur die freie Form des Steroidhormons ist bioaktiv und wirksam. Der Abbau der Steroide erfolgt in der Leber durch Reduktion und Konjugation mit Sulfaten oder Glucuronsäure.

Die Konzentrationen von Steroidhormonen im Blut sind mit 10^{-6} - 10^{-11} mol/l äußerst gering. Neben der Unterscheidung von freiem und gebundenem Hormon ist bei der Labordiagnostik von Hormonen zu beachten, dass diese aufgrund ihrer Sekretionsdynamik keinen stabilen Basiswert aufweisen. Die Kenntnis von Abnahmebedingungen (z. B. Tageszeit) und die Durchführung von Funktionstests sind zur Diagnostik von hormonellen Störungen somit essentiell.

Ihre Wirkung an der Zielzelle vermitteln Hormone allgemein über einen hochmolekularen Rezeptor. Bei Steroidhormonen befindet sich dieser Rezeptor intrazellulär, im Zellkern oder Zytoplasma, und bindet nach Aktivierung durch das Hormon an spezifische DNA-Sequenzen, um so die Transkription bestimmter Gene zu beeinflussen. Erst die darauf folgende Proteinsynthese vermittelt die eigentliche Hormonwirkung [11]. Neueren Erkenntnissen zufolge sind jedoch auch nicht-genomische Wirkungen von Steroidhormonen möglich [12].

Hormone steuern durch Rückkopplungs- oder Feedback-Regulation direkt oder indirekt ihre eigene Sekretion: In peripheren Drüsen gebildete Steroidhormone vermindern über negative Rückkopplung direkt oder entlang der hypothalamisch-hypophysären Achse die Sekretion ihres glandotropen Hormons [11].

1.2.2.2 Mineralokortikoide

Erstmals wurde Aldosteron im Jahre 1953 durch Simpson et al. aus den Nebennieren isoliert und beschrieben [13]. Es stellt ein wichtiges Hormon im Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt des Körpers dar und trägt wesentlich zur Blutdruckregulation bei.

Die Bildung von Aldosteron in der Zona glomerulosa entspricht bis zum Corticosteron der Synthese von Cortisol in der Zona fasciculata. Spezifisch für die Synthese von Aldosteron ist die Oxidierung der Methylgruppe am C₁₈-Atom [11]. Der Reiz für die Aldosteronsynthese und -sekretion ist, neben Angiotensin II (über das RAAS) und ACTH, eine erhöhte extrazelluläre Kaliumkonzentration. Weniger gewichtige Einflussfaktoren auf die Aldosteronsynthese sind u. a. Adrenalin, Heparin, Serotonin und ANP [14]. Nach neueren Forschungsergebnissen scheint auch eine extraadrenale Synthese von Aldosteron in Herz, Gefäßen und im zentralen Nervensystem möglich und wird intensiv beforscht [14, 15].

Der klassische Wirkort des Aldosterons sind Epithelzellen, die überwiegend in den Sammelrohren der Niere, jedoch auch in Parotis und Colon gelegen sind. Aldosteron bedingt hier eine erhöhte Rückresorption von Natrium und Wasser kombiniert mit einer gesteigerten Kalium-Exkretion.

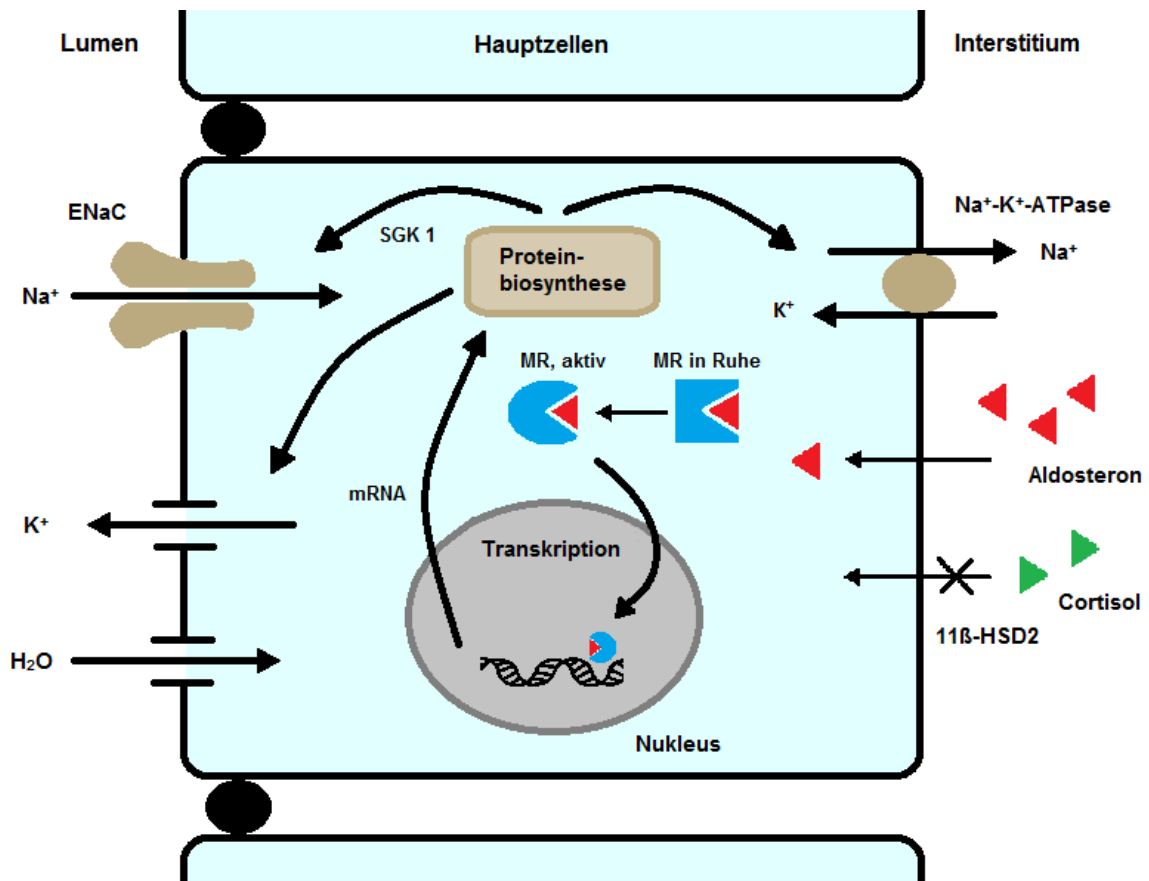


Abbildung 1: Wirkung von Aldosteron über den Mineralokortikoid-Rezeptor an der Hauptzelle der renalen Sammelrohre, modifiziert nach [16, 17], MR Mineralokortikoid-Rezeptor

In den Sammelrohren der Niere befinden sich die sog. Hauptzellen, die an ihrer apikalen, luminalen Membran einen Na^+ -Kanal, den ENaC (epithelial Na^+ -Channel), und an ihrer basolateralen Membran eine Na^+ - K^+ -ATPase tragen. In die Zelle einströmendes Natrium wird über die Na^+ - K^+ -ATPase im Austausch gegen Kalium ins Interstitium transportiert, wobei intrazelluläres Kalium über apikale K^+ -Kanäle in den Urin ausgeschieden wird (siehe Abb. 1). Der Na^+ -Verschiebung folgt Wasser nach und wird somit passiv rückresorbiert.

Seine Wirkung entfaltet Aldosteron in genannten Epithelzellen über intrazelluläre zytosolische Mineralokortikoid-Rezeptoren, die nach Bindung des Hormons ihre Konformation ändern und in aktiviertem Zustand in den Zellkern wandern (siehe Abb. 1). Dort wird entweder direkt durch Bindung des Hormon-Rezeptor-Komplexes an die DNA oder indirekt durch Interaktion mit anderen Transkriptionsfaktoren die Transkription Aldosteron-abhängiger Gene moduliert [14]. Aldosteron bewirkt über die Induktion der Genexpression von SGK1 (Serum-

and Glucocorticoid-regulated Kinase-1) einen vermehrten Einbau des ENaC in die Zellmembran und erhöht darüber hinaus die Offenwahrscheinlichkeit des Kanals. Außerdem werden durch Aldosteron an den Hauptzellen weitere Komponenten der Na⁺-Resorption stimuliert, u. a. die apikalen K⁺-Kanäle und die basolaterale Na⁺-K⁺-ATPase [11, 14].

Die Spezifität des Mineralokortikoid-Rezeptors, der eine ebenso hohe Affinität für Glucokortikoide wie für Aldosteron aufweist, entsteht durch die Koexpression des Enzyms 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (11β-HSD2). Die in 1000fach höherer Konzentration im Plasma vorliegenden Mineralokortikoid-wirksamen Glucokortikoide werden durch dieses Enzym in inaktive Metabolite umgewandelt (z. B. Cortisol zu Cortison) und ermöglichen so die Wirkung von Aldosteron am Mineralokortikoid-Rezeptor [14] (siehe Abb. 1).

Nach neuen Erkenntnissen wirkt Aldosteron jedoch auch an nicht-epithelialen Zellen im kardiovaskulären und zentralnervösen System, wo u. a. an kardialen Myozyten, glatten Gefäßmuskelzellen, Neuronen und Gliazellen Mineralokortikoid-Rezeptoren nachgewiesen werden konnten [14]. Durch die nicht-epitheliale Wirkung von Aldosteron kommt es in Herz und Gefäßen zu verstärkter Vasokonstriktion, sowie bei länger andauerndem Aldosteronexzess zum Remodeling von Herz und Blutgefäßen durch eine perivaskuläre und kardiale Fibrose. Im Gehirn werden vor allem die zentrale Blutdruckregulation, sowie Durst und Salz hunger durch Aktivierung der Mineralokortikoid-Rezeptoren beeinflusst [14]. Neben oben beschriebenen langdauernden (1-2 Stunden) genomischen Effekten, hat Aldosteron auch schnelle (15 Minuten) nicht-genomische Wirkungen. Diese wurden vor allem in nicht-epithelialen Zellen (Lymphozyten, Gefäßmuskelzellen, Nierenzellen) nachgewiesen, entstehen über Elektrolytströme (z. B. Ca²⁺) und scheinen durch einen bisher nicht vollständig charakterisierten membranständigen Rezeptor vermittelt zu werden [14].

1.2.2.3 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Mit Hilfe des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kann der menschliche Körper den Blutdruck mittelfristig, innerhalb von Minuten bis Stunden, regulieren. Detektieren Barosensoren ein Absinken des Druckes in der A. renalis, als Ausdruck eines verminderten intravasalen Volumens, oder sinkt die Natriumkonzentration an der Macula densa, so wird Renin aus den juxtaglomerulären Zellen der afferenten Nierenarteriolen in die Blutbahn freigesetzt [11, 14].

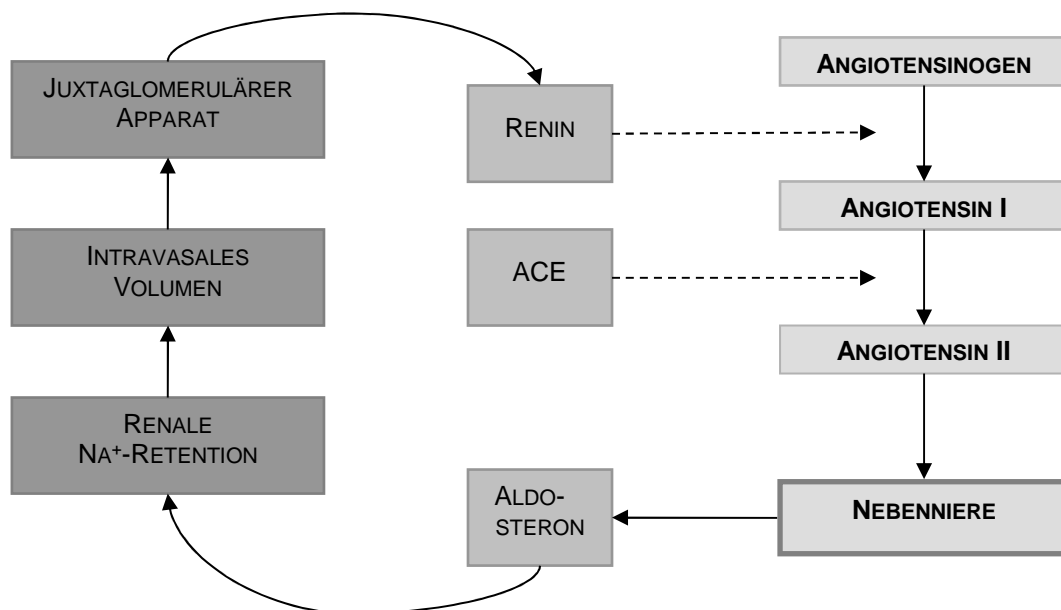


Abbildung 2: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, modifiziert nach [18], mit freundlicher Genehmigung

Das proteolytische Enzym Renin spaltet vom Angiotensinogen, dessen Bildungsort die Leber ist, Angiotensin I ab. Durch das Angiotensin Converting Enzyme (ACE), das vor allem in der Lunge gebildet wird, entsteht mittels enzymatischer Hydrolyse Angiotensin II [11]. Angiotensin II wirkt an der glatten Muskulatur der Gefäße vasokonstriktorisch, wodurch der periphere Widerstand steigt, und stimuliert in der Nebennierenrinde über spezifische G-Proteingekoppelte AT1-Rezeptoren innerhalb von Minuten die Freisetzung von Aldosteron, was wie oben beschrieben zur Na⁺-Retention und einer Erhöhung des

Extrazellulärvolumens führt [11, 14]. Beide Effekte haben einen Anstieg des Blutdruckes zur Folge (siehe Abb. 2).

Inzwischen wurden auch lokale Renin-Aldosteron-Angiotensin-Systeme im Gefäßsystem, im Herzen und im Gehirn identifiziert, die eine extraadrenale Steroidhormonproduktion zu induzieren scheinen [15]. Diese lokalen RAAS können über komplexe Signalwege und, neben dem AT1-Rezeptor, auch über weitere, erst kürzlich nachgewiesene Angiotensin-Rezeptoren (AT2-Rezeptor, MASR, IRAP) Angiogenese, Inflammation, Zellproliferation, Zellmigration und Apoptose beeinflussen [19, 20].

1.3 Primärer Hyperaldosteronismus

1.3.1 Epidemiologie, Ätiologie und Klinik des primären Hyperaldosteronismus

Dem primären Hyperaldosteronismus (PHA), nach seinem Erstbeschreiber J. W. Conn auch Conn-Syndrom genannt, liegt eine exzessive Aldosteronproduktion in der Nebenniere zugrunde, die zumindest zum Teil autonom vom RAAS ist und sich durch Natriumzufuhr nicht ausreichend supprimieren lässt. Der Überschuss an Aldosteron im Serum verursacht die Suppression von Renin im Plasma und eine erhöhte Na^+ -Retention mit K^+ -Verlust über die Niere bis hin zur Hypokaliämie. Als Folge der Hypernatriämie kommt es zur Volumenüberladung des Körpers mit arterieller Hypertonie [6, 21].

Die klassische, bereits von Conn beschriebene Symptomtrias besteht aus Hypokaliämie, Hypertonie und metabolischer Alkalose. Als weitere Symptome, die teilweise als Folge der Hypokaliämie zu sehen sind, werden Polyurie, Polydipsie, Muskelschwäche, Paresen und Tetanien, sowie Müdigkeit genannt. Laborchemisch zeigt sich ein supprimierter Reninspiegel bei gleichzeitig erhöhtem Aldosteronspiegel [18, 22, 23].

Bis vor wenigen Jahren galt der primäre Hyperaldosteronismus als seltene Ursache einer sekundären Hypertonie, die nach Literaturangabe etwa 1-3 % aller Hypertoniker betraf [24, 25]. Nach dem aktuellen Kenntnisstand entwickelt sich die klassische Symptomtrias jedoch erst im Verlauf, sodass bei der Mehrzahl der Patienten ein normokaliämer Hyperaldosteronismus vorliegt. Es konnte gezeigt

werden, dass 4,6-19 % aller Hypertonie-Patienten an einem primären Hyperaldosteronismus leiden und diese Erkrankung somit die häufigste Ursache für einen sekundären Hypertonus darstellt [24, 26-32]. Nur 2,7-45,6 % der Conn-Patienten weisen, abhängig vom ausgewählten Patientenkollektiv, bei Diagnosestellung eine Hypokaliämie auf [24, 26, 30, 31, 33, 34]. Auch Conn selbst beschrieb bereits 1965, dass die arterielle Hypertonie der Hypokaliämie lange Jahre vorausgehen kann [18]. Die Wahrscheinlichkeit als Hypertoniker an einem Conn-Syndrom zu leiden steigt mit dem Schweregrad der Hypertonie an und liegt bei Patienten mit schwerem oder therapieresistentem Hypertonus bei 11,3-19,5 % [24, 30, 31, 33].

Der primäre Hyperaldosteronismus kann durch ein hormonell aktives Nebennierenadenom oder eine bilaterale Hyperplasie der Nebennieren ausgelöst werden. Gelegentlich bestehen primäre unilaterale Hyperplasien, Aldosteronproduzierende Karzinome oder erbliche Formen des primären Hyperaldosteronismus [35]. Während dem hypokaliämischen primären Hyperaldosteronismus in bis zu 80 % der Fälle ein Aldosteronproduzierendes Adenom der Nebenniere zugrunde liegt, besteht nach Einbezug der normokaliämischen Variante der Erkrankung bei bis zu 80 % der Patienten eine bilaterale Nebennierenhyperplasie [24, 30, 36-39]. Nach neuesten Erkenntnissen ist somit die bilaterale Hyperplasie als der häufigere Subtyp des primären Hyperaldosteronismus anzusehen [24, 27, 28, 30, 34].

Bis vor wenigen Jahren waren die erblichen Formen unter dem Begriff des Glucokortikoid-supprimierbaren Hyperaldosteronismus bekannt, heute wird jedoch zwischen den Typen I-IV des familiären Hyperaldosteronismus differenziert [21, 40]. Zugrunde liegende Keimbahnmutationen wurden unter anderem in den Genen für 11 β -HSD und verschiedene Kalium- und Calciumkanäle lokalisiert [40]. Selten treten Aldosteronproduzierende Nebennierenadenome auch im Rahmen eines MEN1 (Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1) auf [41-45]. Das MEN1-Syndrom umfasst das genetisch bedingte Auftreten von Tumoren der Nebenschilddrüse, der Hypophyse und des Pankreas [45].

1.3.2 Pathologie des primären Hyperaldosteronismus

1.3.2.1 Nebennierenrindenhyperplasie

Die Hyperplasie ist definiert durch ein erhöhtes Gesamtgewicht der Nebennieren bei Parenchymzellvermehrung der Nebennierenrinde. Sie kann diffus oder herdförmig auftreten und betrifft nie alle Zonen der Rinde gleichermaßen.

Es werden verschiedene Hyperplasietypen unterschieden, wie die Glomerulosa- oder die Fasciculata-Reticularis-Hyperplasie. Bei der nodulären Hyperplasie wölben sich Noduli aus lipidreichen Zellen mit maximal 1 cm Durchmesser aus der Nebenniere hervor. Alleine von der Morphologie kann jedoch kein Rückschluss auf eine funktionelle In- oder Hyperaktivität gezogen werden [46].

1.3.2.2 Nebennierenrindenadenom

Das Adenom der Nebennierenrinde ist ein benigner epithelialer Tumor, der von adrenokortikalen Zellen ausgeht. Makroskopisch findet sich ein scharf begrenzter Tumor mit goldgelber bis brauner Schnittfläche und fibröser Kapsel. Histologisch werden je nach vorherrschender Zellart verschiedene Typen unterschieden, wobei das klarzellige Adenom mit lipidreichen Zellen und vakuolärem Zytoplasma am häufigsten eine Aldosteronproduktion aufweist. Meist liegen solitäre Adenome vor, im Rahmen des Conn-Syndroms ist jedoch auch ein multiples Auftreten möglich. Entsprechend schwierig gestaltet sich dann die Abgrenzung zur nodulären Hyperplasie [46]. In genetischen Untersuchungen der Aldosteronproduzierenden Adenome konnten sowohl Keimbahnmutationen, als auch somatische Mutationen nachgewiesen werden [40]. Häufige Mutationen betreffen die Gene KCNJ5 und CACNA1D, die für den Kaliumkanal GIRK4 bzw. den L-Typ Calciumkanal Cav1.3 codieren, sowie ATP1A1 und ATP2B3, die für eine α -Untereinheit der Na^+ - K^+ -ATPase bzw. eine Ca^{2+} -ATPase codieren und durch Depolarisation der Glomerulosazellen Aldosteronproduktion und Zellproliferation stimulieren [47-50].

1.3.3 Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus

Nach den international angewandten Leitlinien der amerikanischen Gesellschaft für Endokrinologie (Endocrine Society) für den primären Hyperaldosteronismus sollte ein Screening auf PHA vor allem bei Hochrisikopatienten erfolgen [21]. Diese Gruppe umfasst Patienten mit Blutdruckwerten $> 150/100$ mmHg bei jeder von drei durchgeführten Messungen an verschiedenen Tagen, Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie (Werte $> 140/90$ mmHg trotz dreifach antihypertensiver Medikation) [51], sowie Hypertoniker mit einem nur durch vier oder mehr Antihypertensiva zu kontrollierenden Blutdruck ($< 140/90$ mmHg). Zudem sollten Patienten mit Hypertonie und einer der folgenden Komorbiditäten auf ein Conn-Syndrom untersucht werden: spontane oder Diuretika-induzierte Hypokaliämie, Schlafapnoe oder Nebenniereninzidentalom (zufällig diagnostizierter Tumor der Nebenniere) [52]. Auch Hypertonie-Patienten mit positiver Familienanamnese für vor dem 40. Lebensjahr aufgetretene Hypertonien oder kardiovaskuläre Ereignisse und erstgradige Verwandte von Conn-Patienten gehören zur Risikogruppe für primären Hyperaldosteronismus [21].

Der nach aktuellem Wissensstand verlässlichste Screeningparameter ist der Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) [34, 39, 53-55]. Da Einflussfaktoren bekannt sind, die den ARQ verfälschen können, sollten vor Entnahme der Blutproben mehrere Aspekte beachtet werden: Die Blutentnahme sollte vormittags, etwa 2 Stunden nach dem Aufstehen, nach 5-15 Minuten Sitzen erfolgen. Bestimmte Medikamente, unter anderem Betablocker, NSAR, Renininhibitoren, ACE-Hemmer, Aldosteronantagonisten, Diuretika und orale Antikontrazeptiva können den ARQ beeinflussen und sollten deshalb 2-4 Wochen vor dem Screening abgesetzt oder auf antihypertensive Präparate mit geringem Einfluss auf den ARQ, wie Calciumkanalblocker oder α -Blocker, umgestellt werden. Weitere Faktoren, die den ARQ verfälschen können, sind Hypokaliämie, Restriktion der Na^+ -Zufuhr mit der Nahrung, Niereninsuffizienz und Alter. Im Optimalfall sollten diese Modalitäten vor der Abnahme des ARQ normalisiert oder zumindest bei der Interpretation des Laborwertes bedacht werden [21].

Zur Interpretation des ARQ gibt es in der Literatur verschiedenste Angaben. Neben Unterschieden in den Einheiten von Aldosteron und Renin, besteht

insbesondere über die genaue Vorgehensweise beim Screening und die einzubeziehenden Parameter (Aldosteron, Renin, ARQ) kein Konsens [21, 26, 27, 32, 34, 51]. Die Normwertbereiche des ARQ schwanken von Labor zu Labor und von Studie zu Studie sehr, so dass die Festlegung allgemeiner Cut-off-Werte nicht möglich erscheint [21]. Schwartz et al. bezweifeln aufgrund der Ungenauigkeiten gar den diagnostischen Wert des ARQ als Screeningparameter [53].

Bei positivem ARQ-Screening gemäß der laborinternen Standards sollte daher im nächsten Schritt ein Bestätigungstest zur Diagnosesicherung durchgeführt werden. Der gegenwärtigen Datenlage entsprechend gibt es keinen Goldstandard unter den aktuell üblichen Tests. Anerkannte Verfahren sind der Kochsalzbelastungstest (oral oder intravenös), der Fludrocortison-Hemmtest und der Captopril-Stimulationstest [21].

Exemplarisch soll hier der am häufigsten durchgeführte Bestätigungstest, der intravenöse Kochsalzbelastungstest, kurz dargestellt werden: Dem seit mindestens einer Stunde liegenden Patienten werden am Morgen zwischen 8:00 und 9:30 Uhr über 4 Stunden 2 Liter 0,9%ige Kochsalzlösung unter strengem Monitoring von Puls und Blutdruck infundiert. Vor und nach Ende der intravenösen Infusion erfolgen Bestimmungen der Spiegel von Renin, Aldosteron, Cortisol und Kalium im peripheren Blut. Eine Suppression des Aldosteronspiegels im Blut auf Werte < 50 ng/l nach Durchführung des Tests entspricht dem physiologischen Befund, ein Aldosteronspiegel > 100 ng/l bestätigt die Verdachtsdiagnose eines PHA [21].

Bei Patienten mit spontaner Hypokaliämie und einem nicht messbar erniedrigten Reninspiegel mit zeitgleicher Plasmaaldosteronkonzentration > 200 ng/l kann auf einen Bestätigungstest verzichtet werden [21].

Bei gesichertem PHA wird die Durchführung einer Dünnschicht-CT oder MRT der Nebennieren empfohlen [56]. Die Bildgebung kann Hinweise auf ein Adenom bzw. eine Hyperplasie der Nebennieren geben oder einen malignen Prozess, z. B. ein Nebennierenkarzinom, nachweisen [21, 52]. Aldosteron-produzierende Adenome weisen häufig einen Durchmesser von < 2 cm auf [21, 26, 30, 52, 57] und sind deshalb bildmorphologisch nur schwer darstellbar oder von einer bilateralen Hyperplasie zu unterscheiden [21, 36]. Ein auffälliger Befund in der Bildgebung kann jedoch nicht ohne Weiteres einem unilateralen hormonell aktiven Tumor

zugeordnet werden [24, 26, 36, 57]. Vor allem bei Patienten über 40 Jahren finden sich häufig Inzidentalome [58], die sich in über der Hälfte der Fälle als hormoninaktiv erweisen [52]. Eine ausschließlich auf bildgebender Diagnostik beruhende Subtypendifferenzierung würde häufig zu Fehldiagnosen und fehlerhaften Therapieentscheidungen führen [37, 59].

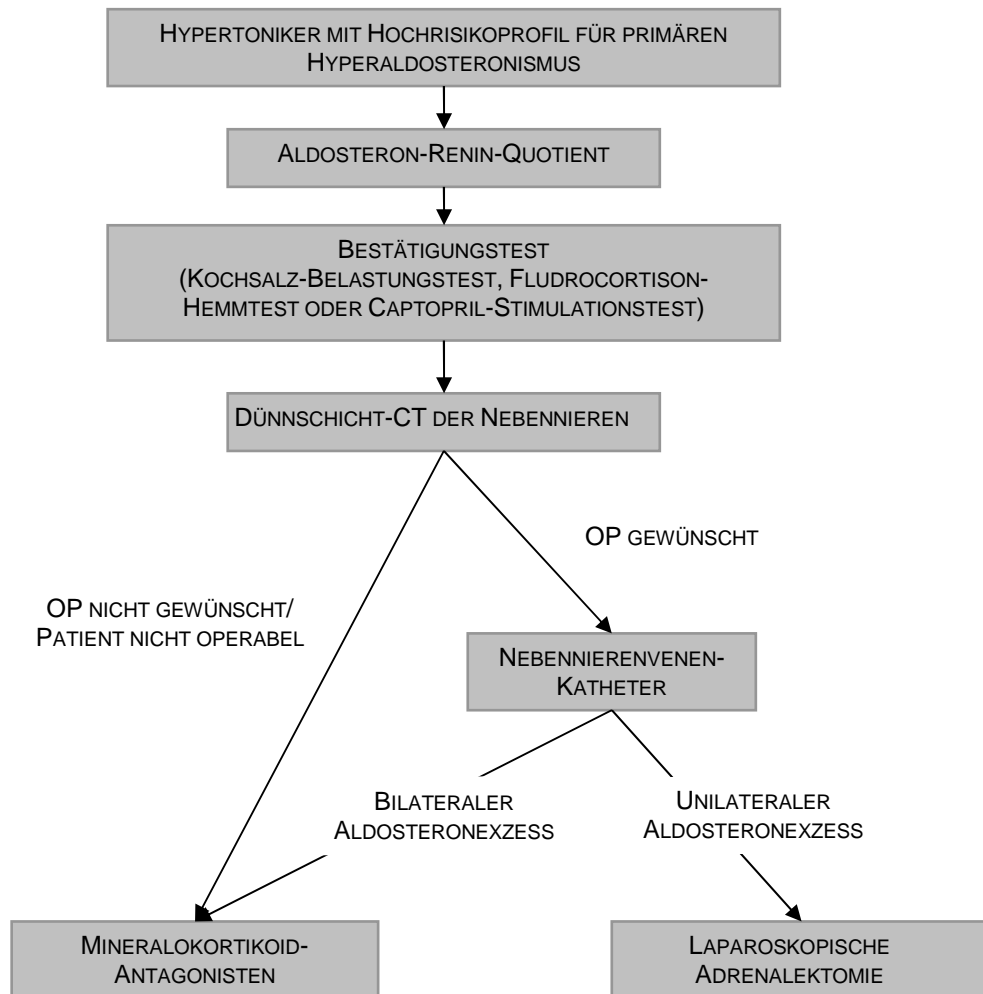


Abbildung 3: Diagnostischer Algorithmus des primären Hyperaldosteronismus, modifiziert nach [21]

Aus diesen Gründen ist die Durchführung einer selektiven Nebennierenvenen-Katheteruntersuchung mit Analyse von Aldosteron- und Cortisol-Spiegeln in beiden Nebennierenvenen und Vena cava inferior zur Subtypendifferenzierung der Goldstandard der Differentialdiagnostik. Diese technisch anspruchsvolle Untersuchung ist nur indiziert, wenn der Patient für eine operative Behandlung geeignet und mit dieser einverstanden ist [21, 37, 57, 59].

In der Zusammenschau der Befunde von CT bzw. MRT und Nebennierenvenen-Katheter können schließlich hormoninaktive Inzidentalome von hormonaktiven Nebennierenadenomen oder bilateraler nodulärer Hyperplasie unterschieden werden und es kann eine sichere Differenzierung der Subtypen in uni- und bilaterale Erkrankung erfolgen [21, 57]. Der diagnostische Algorithmus des primären Hyperaldosteronismus ist in Abbildung 3 genauer darstellt.

Patienten, die jünger als 20 Jahre alt sind oder eine positive Familienanamnese für einen PHA aufweisen, sollten zudem genetisch auf einen familiären Hyperaldosteronismus hin untersucht werden [21].

1.3.4 Therapie des primären Hyperaldosteronismus

Das Therapieziel für Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sollte, neben der Normalisierung der Blutdruckwerte auf unter 140/90 mmHg, die Minimierung der - weiter unten im Detail beschriebenen - negativen proinflammatorischen und profibrotischen Effekte von Aldosteron sein, um eine Reduktion von Morbidität und Mortalität in dieser Patientengruppe zu erreichen.

1.3.4.1 Operative Therapie

Aufgrund der geringeren Komplikationsrate, verglichen mit der offenen Operation, ist eine laparoskopische Adrenalektomie der betroffenen Seite Goldstandard und Therapie der Wahl bei unilateraler Erkrankung, sei es ein Nebennierenadenom oder eine einseitige adrenale Hyperplasie [21, 60, 61].

Aufgrund der Atrophie der kontralateralen Nebenniere durch supprimierte Renin- und Angiotensin II-Spiegel im Rahmen des Aldosteronexzesses wird, zur Prävention eines postoperativen Hypoaldosteronismus mit Hyperkaliämie und Hypotonie, eine präoperative Therapie mit dem Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten Spironolakton über vier Wochen empfohlen [62].

Zur Erfolgskontrolle sollte kurze Zeit nach der Operation eine Bestimmung der Aldosteron- und Reninspiegel im Blut erfolgen [38]. Durch eine Adrenalektomie können Hypokaliämie und Hypertonie bei nahezu allen Patienten mit unilateralem

Hyperaldosteronismus verbessert werden, oft einhergehend mit einer Reduktion der zur Blutdruckkontrolle benötigten Menge an Antihypertensiva. Bei 33-70 % der Patienten kommt es sogar zur vollständigen Normalisierung des Bluthochdrucks ohne zusätzliche antihypertensive Medikation auf Werte < 140/90 mmHg [21, 24, 34, 39, 57, 63-65]. Die maximale Ausprägung der Blutdrucksenkung zeigt sich in der Regel 1-6 Monate postoperativ [21, 38]. Die häufigsten Ursachen für einen postoperativ weiterhin erhöhten Blutdruck sind eine zusätzliche essentielle Hypertonie, ein fortgeschrittenes Alter des Patienten oder ein langes Bestehen der Hypertonie vor der Operation [39, 63, 65, 66]. Bei bilateraler Erkrankung ist es weitaus weniger wahrscheinlich, dass eine unilaterale Adrenalektomie den Hypertonus behebt [21, 67], nur bei 15-38 % dieser Patienten konnte eine vollständige Normalisierung des Blutdruckes auf Werte < 140/90 mmHg postoperativ erreicht werden [39, 68].

1.3.4.2 Medikamentöse Therapie

Patienten mit bilateraler Hyperplasie oder bilateralen Adenomen sollten medikamentös mit einem Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten, z. B. Spironolakton, behandelt werden. Gleiches gilt für Patienten mit unilateralem primärem Hyperaldosteronismus, die sich für eine operative Therapie nicht eignen oder diese nicht wünschen [21, 62, 69].

Die medikamentöse Therapie mit Spironolakton kann die Anzahl an zusätzlich benötigten Antihypertensiva verringern [37, 70] und auch eine Hypokaliämie suffizient behandeln [37, 69, 71, 72]. Durch Spironolakton ist eine deutliche Senkung der Blutdruckwerte (systolisch um 15-27 mmHg, diastolisch um 8-13 mmHg) bis hin zu deren Normalisierung möglich [37, 69-72]. Aufgrund der fehlenden Selektivität von Spironolakton für den Mineralokortikoid-Rezeptor treten dosisabhängig Gynäkomastie (7 % bei < 50 mg/d Spironolakton, 52 % bei > 150 mg/d), verminderte Libido und erektile Dysfunktion beim Mann, sowie Mastodynie und Blutungsunregelmäßigkeiten bei der Frau auf [62, 72, 73]. Das neuere Medikament Eplerenon weist infolge fehlender anti-androgener oder Progesteron-agonistischer Wirkungen keine derartigen Nebenwirkungen auf.

Nachteilig sind jedoch die höheren Kosten und die geringere antihypertensive Wirksamkeit dieses Medikaments [21, 38, 72, 74]. Falls durch die Monotherapie mit Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten keine zufriedenstellende Kontrolle der Blutdruckwerte erreicht werden kann, oder Patienten unter deren Nebenwirkungen leiden, empfiehlt sich der additive Einsatz von Antihypertensiva anderer Wirkstoffklassen [21, 62].

Der seltene familiäre Hyperaldosteronismus Typ I wird medikamentös mit der niedrigsten Dosis eines Glucokortikoids behandelt, die den Blutdruck und den Kaliumspiegel zu normalisieren vermag [21, 62].

1.4 Komorbiditäten des primären Hyperaldosteronismus

1.4.1 Kardiovaskuläre, cerebrovaskuläre, renale und metabolische Komorbiditäten

Patienten mit Conn-Syndrom frühzeitig unter den Hypertonikern zu identifizieren und entsprechend zu therapieren ist von großer Bedeutung, da der primäre Hyperaldosteronismus unabhängig von der Höhe des Blutdruckes häufiger mit kardio- und cerebrovaskulären Ereignissen vergesellschaftet ist als die essentielle Hypertonie (EH) [75-77]. So treten apoplektische Insulte (12,9 % PHA vs. 3,4 % EH), Myokardinfarkte (4,0 % PHA vs. 0,6 % EH) und Vorhofflimmern (7,3 % PHA vs. 0,6 % EH) bei Patienten mit PHA signifikant häufiger auf als bei essentiellen Hypertonikern [75]. Patienten mit Conn-Syndrom weisen im Vergleich zu essentiellen Hypertonikern mit gleichem Blutdruckprofil häufiger eine linksventrikuläre Hypertrophie und ein konzentrisches linksventrikuläres Remodeling auf [75, 78, 79]. Sonographische Untersuchungen zeigten eine erhöhte Gefäßwandsteifigkeit bei Patienten mit PHA im Vergleich zu essentiellen Hypertonikern [80]. Eine zudem insgesamt erhöhte Prävalenz kardiovaskulärer Ereignisse von 22,6 % unter Patienten mit PHA gegenüber 12,7 % unter essentiellen Hypertonikern konnte nachgewiesen werden [76]. Insbesondere die hypokaliämie Form des primären Hyperaldosteronismus scheint mit einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Komorbiditäten einherzugehen [76, 81].

Das erhöhte kardiovaskuläre Risikoprofil und die damit verbundenen strukturellen Veränderungen zeigten sich in mehreren Studien nach operativer oder

medikamentöser Therapie des Aldosteronexzesses reversibel [77-79, 82]. Histologisch hatte sich bei der Obduktion von Patienten mit Nebennierenadenom im Gegensatz zu demographisch vergleichbaren Patienten eine vermehrte Fibrosierung des Myokard und anderer Organe (wie Pankreas, Nebennieren und Lunge) nachweisen lassen [83].

Bereits dem Erstbeschreiber des primären Hyperaldosteronismus, J. W. Conn, war die hohe Rate an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion aufgefallen, er wies eine Proteinurie bei 81 % der untersuchten Patienten nach [84]. Auch aktuelle klinische Studien zeigen, dass Patienten mit PHA früher und in höherem Maße Nierenschädigungen entwickeln als essentielle Hypertoniker [85, 86]. An chronischer Niereninsuffizienz leiden 7-11 % der PHA-Patienten [81, 87]. Diverse präklinische Studien konnten belegen, dass Aldosteron als wichtiges Bindeglied zwischen Hypertonie und hypertensiver Nephropathie die Entwicklung von Proteinurie und Nephrosklerose unabhängig von der Höhe des Blutdruckes induziert [88].

Ein vermehrtes Auftreten von Nierenzysten, die bekannterweise auch in der Normalbevölkerung häufige Veränderungen der Nierenstruktur darstellen, wurde bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus, im Vergleich zu essentiellen Hypertonikern oder gesunden Probanden, beobachtet [89, 90].

Zudem wurde ein Zusammenhang zwischen Stoffwechselerkrankungen und PHA nachgewiesen. Unabhängig von Geschlecht, Alter und Höhe des Blutdruckes zeigte sich unter Conn-Patienten eine im Vergleich zu essentiellen Hypertonikern höhere Prävalenz des metabolischen Syndroms (41-45 % vs. 30 %) und insbesondere des Diabetes mellitus (8-23 % vs. 3-10 %) [91-93]. Durch eine Behandlung des primären Hyperaldosteronismus war die Normalisierung des Glucose- und Insulinstoffwechsels bis hin zu einer vollständigen Rekonstitution der Insulinsensitivität nach wenigen Monaten zu erreichen [82, 94, 95].

Darüber hinaus leiden Patienten mit PHA häufiger an psychischen Erkrankungen, wie Depressionen, Angst- und Schlafstörungen [96-99].

1.4.2 Aldosteron als Motor der Entstehung von Komorbiditäten

Die kardiovaskulären Schäden, die eine Erhöhung des Aldosteronspiegels im Plasma nach sich zieht, entstehen nur, wenn dieser im Hinblick auf den Salzstatus unangemessen ist. Wird ein hoher Aldosteronspiegel physiologisch durch einen chronischen Mangel an Salz im Körper hervorgerufen, finden sich in Folge weder ein erhöhter Blutdruck, noch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Bei hoher Salzzufuhr kann jedoch bereits der normwertige Aldosteronspiegel im Blut inadäquat sein und unabhängig von der Höhe des Blutdruckes zu Komorbiditäten führen [100].

Als ursächlich wird eine durch die Stimulation des Mineralokortikoid-Rezeptors induzierte Inflammation der Gefäße erachtet, die über die vermehrte Expression von COX-2 (Cyclooxygenase 2) und anderen proinflammatorischen Chemokinen, wie Osteopontin und MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1), zu Fibrose und Nekrose der umgebenden Gewebe führt. Zudem wird durch profibrotische Faktoren wie TGF β_1 (Transforming Growth Factor β_1), die durch Aldosteron vermehrt exprimiert werden, die Synthese von Matrixproteinen und Integrinen, sowie die Bildung von Fibroblasten angeregt. Parallel wird durch die Hemmung der Produktion von Matrixmetalloproteasen und die vermehrte Expression des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors I (PAI-1) die Gewebefibrosierung beschleunigt. Es kommt zum Remodeling von Herz, Gefäßen und Nieren [16, 88]. Einen weiteren Beitrag zur Inflammation der Gefäße leistet Aldosteron über die endotheliale Expression von ICAM-1 (Intracellular Adhesion Molecule 1) und die Stimulation der Adhäsion von Leukozyten an Endothelzellen [101].

In vitro und im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass erhöhte Aldosteronspiegel unabhängig von der Höhe des Blutdrucks oxidativen Stress verursachen können, der zu signifikanten und dosisabhängigen Schäden in der DNA führt. Zudem kommt es zur Aktivierung von NF- κ B, einem möglicherweise onkogen wirkenden Transkriptionsfaktor. Vermittelt wird diese Wirkung über die NADPH-Oxidase und die Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS), die die Bildung von reaktiven Sauerstoff- (ROS) und Stickstoff-Radikalen (RNS) induzieren. Durch Zugabe von Mineralokortikoid-Antagonisten konnte die Entstehung von ROS und RNS, sowie von DNA-Schäden verhindert und so eine Vermittlung des Effektes über den

Mineralokortikoid-Rezeptor bewiesen werden [102-105]. Auch in vitro Untersuchungen an Zellen von Conn-Adenomen konnten eine erhöhte Expression des oxidativ wirksamen Proteins p22phox, einer Untereinheit der NADPH-Oxidase, nachweisen [106]. Sogar an Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus wurde bereits von Petramala et al. ein Aldosteron-induzierter und nach spezifischer Therapie des Aldosteronexzesses reversibler oxidativer Stress mit erhöhter Aktivität der NADPH-Oxidase gezeigt [107]. Die herausragende Rolle von oxidativem Stress in der Entstehung von endothelialer Dysfunktion mit nachfolgender Arteriosklerose und kardiovaskulärer Erkrankung wurde bereits in vielen Studien nachgewiesen [108, 109].

Die erhöhte Inzidenz von Diabetes mellitus bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus wird ebenfalls mit Aldosteron-bedingtem oxidativem Stress als Ursache für β -Zell-Dysfunktion und Insulinresistenz in Zusammenhang gebracht [95, 110].

1.4.3 Neoplasien bei Hypertonikern und Patienten mit PHA

Eine Metaanalyse klinischer Studien, die insgesamt 47.119 Personen auf eine Korrelation zwischen Blutdruckwerten und Krebsmortalität untersuchte, ermittelte unter Hypertoniepatienten, unabhängig von Alter und Nikotinkonsum, ein um 23 % erhöhtes Risiko an einem Malignom zu versterben. Insbesondere Nierenzellkarzinome zeigten sich mit der Hypertonie in hohem Maße assoziiert, wohingegen für Malignome anderer Lokalisationen keine Häufungen nachgewiesen wurden [111, 112].

Auf eine Verbindung des primären Hyperaldosteronismus mit morphologischen Schilddrüsenveränderungen (Struma multinodosa, solitäre Knoten und papilläre Schilddrüsenkarzinome) [113, 114] und dem primären Hyperparathyreoidismus [43, 115, 116] deuten ebenfalls mehrere Studien hin.

Auch im Rahmen des primären Hyperaldosteronismus auftretende Komorbiditäten, wie Diabetes und Übergewicht, sind mit einem erhöhten Risiko für Krebserkrankungen vergesellschaftet. Die hierfür ursächlichen Mechanismen sind bislang nicht vollständig geklärt, wobei eine dauerhafte Exposition gegenüber

erhöhten Insulin- und IGF-1-Spiegeln als Wachstumsfaktoren, wie auch die endokrine Wirkung des Fettgewebes selbst, und eine verbesserte Energieversorgung der Tumorzellen durch die bestehende Hyperglykämie diskutiert werden [117-119].

Eine vermehrte Aktivierung des RAAS steht als weiterer möglicher Einflussfaktor auf die Karzinogenese in der Diskussion. Die medikamentöse Suppression des RAAS mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorblockern zeigte in einigen in vivo, in vitro und klinischen Studien eine positive Wirkung auf Inzidenz und Verlauf maligner Krebserkrankungen (Größenwachstum, Metastasierung), wie sie sonst bei keinem anderen Antihypertensivum nachgewiesen werden konnte [19, 120, 121]. Andere klinische Untersuchungen zur Inhibition des RAAS erbrachten jedoch widersprüchliche Ergebnisse. Während eine Studie einen moderaten Zusammenhang mit einer gar erhöhten Krebsinzidenz nahe legte [122], wurde in anderen Studien keine oder nur eine sehr schwache Assoziation mit dem Auftreten von Krebs gefunden [123-126].

Neueste Daten lassen einen Einfluss von Aldosteron auf Entstehung und Wachstum von Nierenzellkarzinomen durch eine Aldosteron-vermittelte Hochregulierung des Protoonkogens K-RAS vermuten [127]. Passend dazu können auch in der Literatur eine Reihe von Case Reports gefunden werden, die über Malignome, insbesondere Nierenzellkarzinome, bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus berichten [128-134].

1.5 Nierenzellkarzinom

1.5.1 Epidemiologie und Pathogenese

Das Nierenzellkarzinom ist in Deutschland für 3-4 % aller Krebserkrankungen im Erwachsenenalter verantwortlich und stellt die sechsthäufigste Krebsart des Mannes (Inzidenz 4,4 %) und die neunthäufigste Krebsart der Frau (Inzidenz 3,3 %) dar. Der Altersgipfel der Erkrankung liegt für beide Geschlechter bei 75-79 Jahren. 85 % aller bösartigen Nierenneoplasien im Erwachsenenalter sind Nierenzellkarzinome [135].

Durch die zunehmende Anwendung bildgebender Verfahren zur Darstellung des Abdomens ist die Rate an Tumoren, die im Frühstadium entdeckt werden, signifikant angestiegen. Dies kann u. a. für den Anstieg der Inzidenz des Nierenzellkarzinoms bis vor etwa 15 Jahren verantwortlich sein [136, 137].

Gesicherte Risikofaktoren für die Entwicklung eines Nierenzellkarzinoms sind Rauchen und Hypertonie [137]. Eine Häufung der Erkrankungsfälle scheint auch bei Patienten mit Übergewicht, Diabetes, Abusus von phenacetinhaltigen Schmerzmitteln oder Alkohol, terminaler Niereninsuffizienz, erworbenen Zystennieren und tuberöser Sklerose vorzuliegen [135-138]. Aufgrund uneinheitlicher Studienergebnisse sind viele Zusammenhänge zwischen möglichen Risikofaktoren und dem Nierenzellkarzinom jedoch umstritten. Das erhöhte Risiko etwa, unter antihypertensiver Medikation an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken, scheint auf die zugrunde liegende Hypertonie und nicht die bestehende Medikation zurückzuführen zu sein [138].

2-3 % der Nierenzellkarzinome sind erblich bedingt und werden durch verschiedene autosomal dominant vererbte Syndrome verursacht, von denen das Von-Hippel-Lindau-Syndrom das häufigste ist [137]. Vererbte Erkrankungsfälle treten oft bereits in jungen Jahren und multifokal in Erscheinung [135].

1.5.2 Klinik und Diagnostik

Das Nierenzellkarzinom wird erst im Spätstadium symptomatisch und charakteristischerweise zufällig oder anhand seiner Metastasen diagnostiziert [139]. Mehr als 50 % der Nierenzellkarzinome sind Zufallsbefunde [137]. Die typische Symptom-Trias besteht aus Flankenschmerzen, Makrohämaturie und palpablem Tumor. Im Falle einer Metastasierung kann es zu paraneoplastischen Syndromen mit Hyperkalzämie, Fieber unklarer Genese, Erythrozytose oder Wasting-Syndrom kommen [137]. Die Metastasierung erfolgt vor allem hämatogen in Lunge (50 %), Leber (30 %) und Skelett (30 %), sowie Gehirn und die kontralaterale Niere. Spätmetastasen sind v.a. an ungewöhnlichen Lokalisationen, wie Orbita oder Nase, typisch [139].

Die Verdachtsdiagnose eines Nierenzellkarzinoms wird meist sonographisch gestellt, CT und MRT können das Ausmaß der Lokalinfiltration des Tumors, Lymphknoten- und Fernmetastasen sowie Tumorthromben im venösen System nachweisen. Die histopathologische Sicherung der Diagnose mittels Biopsie sollte vor einer operativen Therapie bzw. im metastasierten Stadium vor einer systemischen Therapie stattfinden [137]. Das Staging erfolgt anhand des TNM-Systems, Verwendung findet hierbei aktuell die 8. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren der UICC aus dem Jahre 2017.

1.5.3 Pathologie

Das Nierenzellkarzinom ist ein maligner epithelialer Tumor des Nierenparenchyms, der sich von renalen Tubulusepithelien ableitet und anfänglich von einer Pseudokapsel aus komprimiertem Nierenparenchym umgeben wird. Es wächst erst im fortgeschrittenen Stadium in perirenales Fettgewebe, Nierenbecken und Nierengefäße ein [139].

Molekulargenetisch spielen bei der Entstehung des Nierenzellkarzinoms vor allem Mutationen in der mTOR-Signalkaskade, sowie im c-Met-RAF-MEK-ERK pathway oder im c-kit-RAF-MEK-ERK pathway eine Rolle [137].

Histologisch werden folgende Subtypen unterschieden:

Mit 70-85 % ist der klarzellige Typ die häufigste histologische Form des Nierenzellkarzinoms. Er zeigt ein solides Wachstumsmuster mit großen klartransparenten Zellen und trägt immunhistologische Merkmale proximaler Tubuli. Molekularpathologisch liegt beim sporadischen klarzelligen Nierenzellkarzinom in bis zu 50 % der Fälle eine somatische Mutation oder Deletion des VHL-Tumorsuppressorgens auf Chromosom 3p vor. Nur im Rahmen des Von-Hippel-Lindau-Syndroms handelt es sich um eine Keimbahnmutationen des VHL-Gens [136, 137, 139].

Der zweithäufigste Typ des Nierenzellkarzinoms mit 7-15 % ist der papilläre Typ. Ebenfalls immunhistochemische Merkmale des proximalen Tubulus aufweisend, besteht er aus Zellen, die um Kapillaren herum angeordnet sind. Molekularpathologisch besteht eine Mutation des c-MET-Protoonkogens, wobei

sich im Rahmen einer Adenom-Karzinom-Sequenz noch weitere chromosomale Veränderungen in vorbestehenden papillären Nierenzelladenomen anhäufen können [136, 137, 139].

Der chromophobe Typ leitet sich von den Schaltzellen der Sammelrohre ab und zeigt ein solides Wachstum ohne Tumornekrosen. Er tritt in nur 5-10 % der Fälle auf, hat aber im Vergleich zu den anderen Karzinomtypen eine sehr günstige Prognose. Typisch für diese Entität ist die Expression von c-kit [137, 139].

Der Sammelgang-Typ, dessen Zellen den Hauptzellen der Sammelrohre entstammen, ist mit 1 % aller Nierenkarzinome ein seltener Typ. Histologisch zeigt sich eine Wucherung von Gangstrukturen und Stroma, die rasch das perirenale Fettgewebe infiltriert. Mit einer 6-Monats-Überlebensrate von 10 % hat dieser Subtyp die schlechteste Prognose aller Nierenzellkarzinome [139].

1.6 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Dissertation ist die Untersuchung der Lebenszeitprävalenz benigner und maligner Sekundärneoplasien in einer genau charakterisierten Kohorte von Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus. Im Besonderen soll die bereits in der Literatur in vielen Case Reports beschriebene Häufung von Nierenzellkarzinomen in diesem Kollektiv untersucht werden.

Durch den Vergleich mit einer Kohorte an essentiellen Hypertonikern sollen Rückschlüsse auf ursächliche Zusammenhänge ermöglicht werden, wobei speziell auf den Einfluss erhöhter Aldosteronwerte auf die Entstehung von Malignomen eingegangen werden soll.

2 Material und Methode

2.1 Das Conn-Register

2.1.1 Studiendesign und Ziele

Das deutsche Conn-Register wurde als nationale Datenbank 2006 in München gegründet und dient "der multizentrischen Datenerhebung zu Diagnostik, Therapie und Krankheitsverlauf des Conn-Syndroms" [140].

Innerhalb der ersten beiden Jahre wurden ausschließlich retrospektiv Patientendaten erfasst. Im Jahre 2008 wurde schließlich die prospektive Datenerhebung begonnen, bei der man auch Patienten, bei denen mittels standardisierter Methoden ein Conn-Syndrom neu diagnostiziert wurde, berücksichtigte. Die prospektive Datenaquirierung erfolgt im Rahmen der sog. MEPHISTO-Studie (Multicenter Evaluation of Primary Hyperaldosteronism Diagnostic Testing, Subdifferentiation, Therapy, Outcome and Genetics).

2.1.1.1 Retrospektiver Teil des Conn-Registers

Bei der retrospektiven Datenerhebung des Conn-Registers sollten die bisherigen Vorgehensweisen bei Diagnostik und Therapie des PHA in Deutschland erfasst und neue Erkenntnisse über Epidemiologie und Komorbiditäten des Conn-Syndroms in Deutschland gewonnen werden.

Ursprünglich am Conn-Register beteiligte Zentren:

Berlin	Charité, Campus Mitte, Bereich Klinische Endokrinologie Endokrinologikum, Medizinisches Versorgungszentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen und gynäkologische Endokrinologie
Freiburg	Medizinische Universitätsklinik, Abteilung Innere Medizin II
München	Klinikum der LMU, Medizinische Klinik Innenstadt
Düsseldorf	Klinikum der Universität Düsseldorf, Abteilungen für Nephrologie, Endokrinologie und Rheumatologie
Würzburg	Universitätsklinikum, Medizinische Klinik und Poliklinik I
Dresden	Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Medizinische Klinik und Poliklinik III
Mainz	Universitätsklinikum, I. Medizinische Klinik und Poliklinik

2.1.1.2 Prospektiver Teil des Conn-Registers, die MEPHISTO-Studie

Das vorrangige Ziel des prospektiven Teils des Conn-Registers ist es, eine möglichst umfangreiche prospektive Patientenkohorte zusammenzustellen, mit deren Hilfe Diagnostik und Therapie für Patienten mit Conn-Syndrom verbessert werden soll. Durch die Standardisierung der Abläufe strebt man eine konstant hohe Qualität der Patientenversorgung an. Außerdem soll der Langzeitverlauf von Morbidität und Mortalität des primären Hyperaldosteronismus detailliert untersucht werden. Bei bisher unzureichender Datenlage sollen weitergehende Informationen über häufige Begleiterkrankungen und ein erhöhtes Risiko für renale, metabolische und kardiovaskuläre Folgeerscheinungen im Rahmen des PHA gesammelt werden. Durch die systematische und multizentrische Datenakquise im Rahmen des Conn-Registers wird ein internationaler Vergleich von Verfahren und Resultaten ermöglicht [140].

Aktiv an der prospektiven Datenerhebung mitwirkende Zentren:

Berlin	Charité, Campus Mitte, Bereich Klinische Endokrinologie
Freiburg	Medizinische Universitätsklinik, Abteilung Innere Medizin II
München	Klinikum der LMU, Medizinische Klinik Innenstadt
Würzburg	Universitätsklinikum, Medizinische Klinik und Poliklinik I
Olching	Universitätsklinikum
Düsseldorf	Klinikum der Universität, Abteilungen für Nephrologie, Endokrinologie und Rheumatologie
Bochum	Ruhr-Universität

Eine Bestätigung des Studienprotokolls erfolgte durch die Ethikkommissionen der Universität München, sowie der einzelnen teilnehmenden Zentren (Kennzeichen der Zulassung durch die Würzburger Ethikkommission Nr. 18/07 und 240/09).

Zur Einhaltung der Datenschutzbestimmungen erfolgte eine Pseudonymisierung der Patientendaten, wobei jedem Patienten eine Identifikationsnummer zugeteilt wurde. Diese sechsstellige Nummer setzte sich aus einem jeweils dreistelligen, zentrumsspezifischen und einem internen fortlaufenden Zahlencode zusammen und wurde entsprechend des Datums der Visit vergeben.

Alle im Rahmen der Studie erhobenen Befunde und Proben wurden ausschließlich mit der Patientenidentifikationsnummer beschriftet und können nur durch autorisiertes Personal mit der Identität des Patienten in Verbindung gebracht werden. Die erhobenen Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden ausschließlich im Rahmen statistischer Analysen veröffentlicht. Ein Follow-up wurde je nach zentrumsspezifischem Studienprotokoll alle sechs bis zwölf Monate durchgeführt.

2.1.2 Einschlusskriterien

In den retrospektiven Teil des Conn-Registers wurden alle volljährigen Patienten eingeschlossen, die schriftlich ihr Einverständnis gegeben hatten und bei denen ein primärer Hyperaldosteronismus festgestellt oder seit 1990 behandelt worden war.

Da im retrospektiven Abschnitt der Datenerhebung noch kein einheitlicher diagnostischer Standard vorlag und somit die Kriterien zur Diagnose des PHA innerhalb der Zentren stark variierten, mussten mindestens drei der folgenden Kriterien erfüllt sein, um einen Patienten in das Conn-Register aufnehmen zu können.

1. erhöhter ARQ oder erhöhte Aldosteronkonzentration in Kombination mit supprimiertem Renin
2. Serum-Aldosteron im oberen Normwertbereich oder höher
3. pathologischer Bestätigungstest
Zulässige Testverfahren: Kochsalzbelastungstest
Fludrocortison-Hemmtest
Captopril-Test
4. Histopathologisch bestätigtes Nebennierenadenom
5. Absinken der Blutdruckwerte nach Adrenalektomie
6. Absinken der Blutdruckwerte unter Therapie mit Mineralokortikoid-Antagonisten

Die Diagnose PHA wurde innerhalb jedes Zentrums in Zusammenschau aller verfügbarer Daten verifiziert [81].

Für den prospektiven Teil des Conn-Registers war, neben Volljährigkeit und schriftlicher Einverständniserklärung, die durch einen erhöhten Aldosteron-Renin-Quotienten und einen pathologischen Bestätigungstest gesicherte Diagnose eines PHA zum Studieneinschluss nötig. Als erhöht wurde im Würzburger Zentrum ein ARQ ab einem Wert von > 50 mit einem begleitenden basalen Aldosteronwert > 100 ng/l interpretiert.

2.2 Rekrutierung der Würzburger Patienten

Es wurden insgesamt 111 Patienten, 69 Patienten aus dem Würzburger Teil des retrospektiven Conn-Registers und 42 Patienten, bei denen der primäre Hyperaldosteronismus zwischen 2006 und 2009 am Uniklinikum Würzburg diagnostiziert wurde, telefonisch kontaktiert.

	Conn-Register	2006-2009	prospektiv	gesamt
kein Interesse	24	8	0	32
kein Kontakt	8	2	0	10
Visit	26	29	16	71
ausstehend	4	3	0	7
verstorben	7	0	0	7
gesamt	69	42	16	127

Tabelle 2: Würzburger Conn-Register und MEPHISTO-Kollektiv

Hierbei konnte ermittelt werden, dass sieben Patienten (7 Patienten aus dem Conn-Register/0 Patienten mit ED im Zeitraum von 2006 bis 2009) bereits verstorben waren. Zehn Patienten (8/2) konnten nicht mehr ausfindig gemacht werden und 32 Patienten (24/8) hatten kein Interesse an der Teilnahme an einer Nachsorgeuntersuchung. 55 (26/29) der Patienten aus dem Patientenkollektiv der Universitätsklinik Würzburg nahmen an der ersten Nachuntersuchung (Visit 1, V1) im Rahmen der MEPHISTO-Studie teil (siehe Tab. 2).

Zusätzlich konnten 16 Patienten prospektiv, das heißt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, in die Studie eingeschlossen werden. Die Diagnostik dieser Patienten erfolgte entsprechend den klinischen Leitlinien der Endocrine Society von 2008 [141].

Insgesamt wurden somit von 2009 bis 2011 71 Patienten im Rahmen des Würzburger MEPHISTO-Programmes evaluiert.

Vier (2/2) der 71 Patienten wurden im Nachhinein aufgrund von Zweifeln an der Diagnose des PHA oder auf eigenen Wunsch wieder aus der Studie ausgeschlossen.

Im Datenbankauszug des MEPHISTO-Studienregisters vom 15.09.2011, dessen Datensatz die Grundlage dieser Arbeit darstellt, sind 52 der 71 Datensätze der eingeschlossenen Würzburger Patienten enthalten.

2.3 Standardisierte Untersuchung und Datenerhebung

2.3.1 Vorbereitung der Nachuntersuchung

Beim telefonischen Erstkontakt wurden den Patienten Hintergrund, Ziele und Ablauf der MEPHISTO-Studie und des Conn-Registers skizziert. Falls Interesse an einer Teilnahme bestand, wurde den Patienten ein ambulanter Vorstellungstermin angeboten. Falls Patienten verzogen oder nicht erreichbar waren, wurde versucht über den im Klinik-System gespeicherten Hausarzt Kontakt aufzunehmen. Bei verstorbenen Patienten wurden Zeitpunkt und Todesursache von den Angehörigen erfragt.

Vor dem vereinbarten Nachuntersuchungstermin wurde den Patienten ein Paket mit Sammelurinbehälter und Speichelröhrchen zugesandt. In einem beigefügten Schreiben wurde die Technik der Probengewinnung, die durch den Patienten selbst erfolgen sollte, erklärt. Zudem wurde jeder Patient etwa fünf Tage vor seinem Termin nochmals telefonisch kontaktiert, um durch genaue und persönliche Instruktion, sowie Klärung eventueller Fragen sicherzustellen, dass die Gewinnung der Proben gemäß den Standards ablaufen würde.

Am Vortag der Untersuchung sollten die Patienten über 24 Stunden nach genau festgelegtem Procedere ihren gesamten Urin und Speichelproben zu fünf

definierten Uhrzeiten in den entsprechenden zugesandten Behältern sammeln. Sämtliche Probengefäße sollten verschlossen bis zum nächsten Tag im Kühlschrank aufbewahrt und zur Untersuchung mitgebracht werden.

Die Patienten wurden gebeten, zu ihrem Termin nach mindestens sechsstündiger Nahrungskarenz zu erscheinen. Die tägliche Medikation sollte zur üblichen Uhrzeit mit Wasser eingenommen werden. Jeder Patient sollte zudem seine Medikamente mit Verpackung bzw. zumindest eine Medikationsliste mitbringen. Patienten, die zur stationären Abklärung eines Verdachtes auf PHA erschienen, wurden bei pathologischem Kochsalzbelastungstest im Rahmen ihres stationären Aufenthalts als prospektive Patienten in die Studie eingeschlossen und allen erforderlichen Untersuchungen zugeführt.

2.3.2 Ablauf der ambulanten Vorstellungen

Vor Beginn der standardisierten Befragung und Evaluierung wurden die Patienten mündlich und schriftlich aufgeklärt und jedem Patienten wurde die individuelle Patientenidentifikationsnummer zur Pseudonymisierung seiner Daten zugewiesen. Die Aufklärung beinhaltete grundsätzliche Informationen über das Conn-Register und die weiterführende prospektive MEPHISTO-Studie, über Datenschutz, Ablauf und genaue Durchführung der Studienvsits und das Recht auf Widerruf des Einverständnisses.

Zur Datenerhebung wurde ein standardisierter 25-seitiger Dokumentationsbogen des Uniklinikums München genutzt, der Case Report Form Version 2.0 (CRF), in den alle am Patienten erhobenen Befunde, wie auch Anamnese und klinische Untersuchung, eingetragen wurden.

Beim ersten Vorstellungstermin (Visit 1, V1) erfolgten eine körperliche Untersuchung, eine Blutentnahme aus der Cubitalvene, ein 12-Kanal-EKG und eine Echokardiographie. Zudem wurden die Patienten gebeten psychologische Fragebögen zu bearbeiten. Falls der Patient nicht innerhalb der letzten Monate eine Langzeit-Blutdruckmessung beim Hausarzt oder Kardiologen erhalten hatte, wurde diese am Untersuchungstag begonnen.

Nach Abschluss der Untersuchungen und Auswertung der Laborergebnisse wurde an jeden Patienten und dessen Hausarzt ein Arztbrief mit den Befunden der Nachsorgeuntersuchung und Empfehlungen zur Änderung von Medikation oder Lebensstil gesendet. Über dringliche pathologische Befunde wurden Patient und Hausarzt umgehend telefonisch in Kenntnis gesetzt.

Jeder Patient wurde nach Erhalt des Arztbriefs erneut telefonisch kontaktiert und über die Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchung informiert. Zudem wurde das Einverständnis eingeholt, den Patienten in einem Jahr erneut zu einer Nachuntersuchung (Visit 2, V2) einzubestellen.

2.3.2.1 Anamnese und Fragebögen

Die Anamnese erfolgte standardisiert anhand des CRF, wobei alle erfragten Befunde, soweit möglich, anhand der elektronischen Patientenakten des Klinikums verifiziert wurden.

Geburtsdatum und Geschlecht, sowie Größe und Gewicht wurden notiert und der Body-Mass-Index ($BMI = \text{Körpergewicht} / [\text{Körpergröße in m}]^2$) errechnet. Die Patienten wurden nach Nikotin- und Alkoholkonsum befragt. Besonders differenziert abgefragte Diagnosen waren arterielle Hypertonie und primärer Hyperaldosteronismus. Das Datum der Erstdiagnose, eine zeitgleich nachgewiesene Hypokaliämie mit Dauer, niedrigstem Wert und die mögliche Kombination mit einer Diuretikatherapie wurden erfragt und mit vorliegenden Laborbefunden abgeglichen. Definiert wurde eine Hypokaliämie durch Serumkaliumwerte von $< 3,5 \text{ mmol/l}$ oder eine Kaliumsubstitution in der Medikation.

Im Hinblick auf die Therapie des PHA wurde auf Seite und Art einer eventuellen Adrenalektomie, sowie die histopathologische Beurteilung des Tumors (Malignität, Adenom, noduläre Hyperplasie), oder eine stattgehabte Spironolaktontherapie und deren Nebenwirkungen eingegangen. Die Einteilung der Gynäkomastie erfolgte nach Tanner-Stadien.

Weitere endokrinologische Diagnosen und potentielle Ursachen einer sekundären Hypertonie, wie Diabetes mellitus, primäre Hyperthyreose, endogenes Cushing-

Syndrom, Phäochromozytom, renaler Hypertonus oder Fettstoffwechselstörungen wurden dokumentiert. Zudem wurden kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Morbiditäten, wie KHK, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, pAVK oder apoplektische Insulte und Folgeerkrankungen wie Osteoporose, chronische Niereninsuffizienz, nicht-proliferative/ proliferative Retinopathie und diabetisches Fußsyndrom erfragt.

Besonders relevant im Rahmen der vorliegenden Arbeit war die Frage nach Neoplasien. Die Patienten wurden hierbei nach dem Auftreten gutartiger oder bösartiger Tumore im bisherigen Verlauf ihres Lebens befragt. Für über Dignität und Lokalisation des Tumors hinausgehende Informationen konnte eine Spezifizierung über ein Freitextfeld vorgenommen werden, wobei auch initiales Tumorstadium und Datum der Erstdiagnose eingetragen werden sollten.

In der Familienanamnese wurde besonderer Wert auf arterielle Hypertonie, primären Hyperaldosteronismus, familiären Hyperaldosteronismus, Nebennierentumor, Myokardinfarkt und Apoplex, sowie den Verwandtschaftsgrad betroffener Angehöriger gelegt.

Die zu bearbeitenden psychologischen Fragebögen umfassten unter anderem den Pittsburgh Schlafqualitäts-Index (PSQI) und den Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version (HADS-D).

2.3.2.2 Körperliche Untersuchung

Es wurde eine Beurteilung des Patienten in Bezug auf Allgemein- und Ernährungszustand, Halsvenenstauung, Zyanose und Dyspnoe vorgenommen. Die klinische Untersuchung umfasste Inspektion, Auskultation, Perkussion und Palpation von Cor, Pulmo und Abdomen. Nieren und Wirbelsäule wurden auf Klopfschmerzhaftigkeit geprüft. Die Lymphknotenstationen im Kopf-Hals-Bereich wurden abgetastet. Die untere Extremität wurde auf Ödeme untersucht, die Pulse von A. tibialis posterior und A. dorsalis pedis palpiert. Zudem wurde eine orientierende neurologische Untersuchung des Patienten durchgeführt.

Analog des CRF wurden drei Blutdruckmessungen nach Riva-Rocci am sitzenden Patienten, jeweils am rechten und linken Arm, mit Messung der Herzfrequenz

durch Palpation von A. radialis oder A. ulnaris, durchgeführt. Außerdem wurde vor der Blutdruckmessung beidseits der Armumfang des Patienten vermessen, um die Richtigkeit der Messung im Hinblick auf die Größe der Oberarmmanschette zu garantieren. Die erste Messung wurde nach der Blutentnahme, die zweite und dritte während und am Ende der Bearbeitung des Dokumentationsbogens vollzogen. Durch Umfangsmessung an der schmalsten Stelle des Rumpfes und auf Höhe des Trochanter major wurden Taillen- und Hüftumfang ermittelt und die Waist-to-Hip-Ratio ($\text{WHR} = \text{Taillenumfang [in cm]} / \text{Hüftumfang [in cm]}$) berechnet.

2.3.2.3 Laborchemische Untersuchungen

Im entnommenen Blut wurden die Elektrolyte Natrium, Kalium, Phosphat und eiweißkorrigiertes Calcium, sowie die Nierenfunktionsparameter Kreatinin, Harnstoff und die GFR bestimmt. Weiterhin wurden Stoffwechselfparameter wie HDL, LDL, Triglyceride, Gesamtcholesterin und Glucose untersucht.

Im Urinstix wurde der Harn orientierend auf Eiweiß und Glucose untersucht. Im 24 h-Sammelurin wurden die Konzentrationen von Natrium, Kalium, Kreatinin, Albumin, Gesamteiweiß und Crosslinks ermittelt. Zur quantitativen Urinuntersuchung wurden aus Kreatinin und Albumin bzw. Gesamteiweiß die Quotienten für Albumin/Kreatinin und Eiweiß/Kreatinin berechnet.

2.3.2.4 Endokrinologische Diagnostik

Das endokrinologische Labor ermittelte die Werte von TSH, PTH, 25-OH-Vitamin D3 und pro-BNP. Aus den zehn mitgebrachten Speichelproben wurden Aldosteron- und Cortisol-Tagesprofile erstellt. Nach Bestimmung der Spiegel von Renin und Aldosteron wurde aus beiden Werten der Aldosteron-Renin-Quotient errechnet.

Zur Labordiagnostik des Aldosterons fand ein Festphasen-Radioimmunoassay Verwendung. Es handelt sich hierbei um ein Testverfahren der In-vitro-Diagnostik, bei der die direkte quantitative Bestimmung von Aldosteron im unextrahierten Patientenserum erfolgt. Zur Durchführung des Tests waren 200 µl Blut im Serum-

Röhrchen nötig. Im Coat-a-Count RIA konkurriert das Aldosteron im Patientenserum mit ¹²⁵I markiertem Aldosteron über eine Testdauer von 18 Stunden (bei Raumtemperatur 15-28°C) um die Bindung an Aldosteron-spezifische Antikörper, welche auf die Innenwand des Probenröhrchens fest aufgebracht sind. Das freie, nicht an die Antikörper gebundene Aldosteron wird nach der Reaktion abgesaugt und in einem Gamma Counter gemessen. Durch Vergleich mit einer Standardkurve kann so die Aldosteronkonzentration im Patientenserum ermittelt werden.

Bei prospektiv evaluierten Patienten wurde zudem obligatorisch ein oraler Glucosetoleranztest (oGTT) durchgeführt, der die Bestimmung des Glucose- und Insulinspiegels jeweils nüchtern und 60 min, 120 min und 180 min nach oraler Einnahme von 75 g Glucose umfasste.

2.3.2.5 Kardiale Diagnostik

Die Befundung des Elektrokardiogramms beinhaltete Lagetyp, Rhythmus, Herzfrequenz und Vermessung der PQ-, QRS- und QT-Zeit. Mögliche Erregungsrückbildungsstörungen und Hypertrophiezeichen (Links-Sokolow-Index) wurden beurteilt.

Zur Analyse der Langzeit-Blutdruckmessung wurden der Blutdruck im Gesamt-, Tages- und Nachtdurchschnitt, die maximalen und minimalen Werte der Systole und Diastole, sowie der Puls im Hinblick auf Durchschnitt, Maximum und Minimum bewertet. Bei jedem Patienten wurde beurteilt, ob ein physiologisches Dipping vorlag, d. h. eine Absenkung des Blutdrucks während der Nacht um > 10 % und < 20 % des Tagesdurchschnitts [142].

Die echokardiographische Untersuchung des Herzens erfolgte in der kardiologischen Ambulanz. Dort wurden verschiedene Messungen zur Feststellung einer Hypertonie-bedingten Linksherzhypertrophie durchgeführt. Alle vier Herzklappen wurden auf Insuffizienzen und Stenosen untersucht.

2.3.3 Qualitätskriterien

2.3.3.1 Case Report Form

Um Verwechslungen auszuschließen, wurde auf jede Seite des CRF die Patientenidentifikationsnummer eingetragen. Zur besseren Nachvollziehbarkeit der Eintragungen musste jede Seite zudem mit dem aktuellen Datum und der Unterschrift des bearbeitenden Doktoranden oder Mitarbeiters versehen werden. Die Beantwortung des Anamneseteils des CRF unterlag strengen, vom Studienzentrum München vorgegebenen Bedingungen. Um die Einhaltung standardisierter Eintragungen zu gewährleisten, erhielt jeder Mitarbeiter ein Studienhandbuch des Zentrums München, in dem für sämtliche anamnestisch abzufragenden Krankheiten Definitionen und Stadieneinteilungen aufgelistet waren. Bei der Abfrage der Diagnosen standen jeweils "ja", "nein" und "unbekannt" als Antwortmöglichkeiten zur Auswahl. Im Falle einer Bejahung der Diagnose wurde das Datum der Erstdiagnose erfragt oder aus einem vorliegenden Arztbrief übernommen. Die Angabe "nein" erforderte eine dokumentierte vorangegangene Ausschlussdiagnostik. Lagen keine oder keine genauen Informationen bezüglich einer Diagnose vor, so musste "unbekannt" angekreuzt werden.

Die vom Patienten mitgebrachten Medikamente wurden mit Einnahmeschema und Dosis in den Dokumentationsbogen eingetragen und nach ATC-Code (anatomical-therapeutic-chemical classification code) verschlüsselt.

Ein weiterer wichtiger Teil der Dokumentation war die Aktenrecherche, durch die der Ablauf der initialen Diagnostik des Patienten nachvollzogen wurde. Hiermit konnte zum einen der diagnostische Prozess im Hinblick auf die aktuellen Leitlinien kritisch hinterfragt und zum anderen die Richtigkeit der Diagnose überprüft werden. Es erfolgte eine Durchsicht aller verfügbaren Dokumente zu jedem Patienten, wobei nicht nur digitale Patientenakten, sondern auch Akten in Papierform im Archiv herangezogen wurden.

Von besonderem Interesse war der zu Beginn der differentialdiagnostischen Abklärung als Screeningparameter erhobene ARQ. Recherchiert wurden des Weiteren der Kochsalzbelastungstest mit Aldosteron- und Reninwerten vor und nach Testung und der Orthostasetest mit Aldosteron-, Renin- und Cortisolwerten

vor und nach Testung. Bei jeder dieser Untersuchungen wurde zudem die Medikation zum Zeitpunkt der Durchführung abgefragt, um eine mögliche medikamentöse Beeinflussung der Laborwerte abschätzen zu können. Die Befunde der relevanten bildgebenden Diagnostik mit CT bzw. MRT und der möglicherweise als Bestätigungstest durchgeführten Nebennierenvenenkatheteruntersuchung wurden ebenfalls in den CRF übernommen.

Da die mittels Aktenrecherche erhobenen Daten der verschiedenen Zentren einen langen Zeitraum und eine Vielzahl an Laboren umschlossen, ergab sich auch eine hohe Diversität zwischen den verwendeten Analysemethoden und Einheiten. Um durch diese Umstände keinen Bias zu generieren, musste zu jedem Laborwert von Aldosteron und Renin die Einheit und der Name des Labors bzw. des zentrumspezifisch im Labor zur Analyse verwendeten Kits angegeben werden.

Aldosteron	Renin
Siemens Coat-a-Count RIA 40-310 pg/ml MAIA Adaltis 70-350 pg/ml DPC CoatACount RIA Biermann 40-310 pg/ml DPC CoatACount RIA Biermann 40-310 pg/ml Advantage Nichols 35-340 pg/ml Aldo. RIA immunotech/demeditec 70-350 pg/ml RIA DiaSorin Diag. pg/ml	RENIN III GENERATION RIA Cis-Bio ng/l Advantage Direkt-Renin Nichols 3.3-41 mU/l Renin RIA Schering/Cis-bio 5-54.8 mU/l IRMA DSL 9.13-166m U/l MAIA Adaltis 0.98-4.18 ng/ml/h RENTCK DiaSorin 1.5-5.7 ng/ml/h Gamma Coat DiaSorin ng/ml/h RIA/IRMA Nichols mU/l Diasorin Liaison 2,7-27.8 ng/l Diasorin Liaison Act. 4,4-64 uU/ml IRMA Schering Berlin ng/l

Tabelle 3: Labor-Kits zur Aldosteron- und Renin-Analyse

Neben dem zur Auswertung der Würzburger Blutproben wie oben beschrieben genutzten Siemens Coat-a-Count RIA 40-310 pg/ml fanden für die Aldosteron-Analyse in anderen Zentren die in Tabelle 3 aufgelisteten Kits Verwendung. Die Renin-Konzentrationen der Blutproben wurden mit Hilfe der ebenfalls in Tabelle 3 genannten Kits analysiert. Bei dem im Würzburger Labor verwendeten Kit handelte es sich um den RENIN III GENERATION Radioimmunassay von Cis-Bio, der zur quantitativen Analyse von aktivem Renin in humanem Blutplasma dient.

Alle im CRF erhobenen Daten wurden in ein internetbasiertes Dokumentationssystem übertragen. Die Eintragungen erfolgten nach Erhalt aller

Befunde der jeweiligen Visit und wurden im Rahmen der nächsten Vorstellung des Patienten überprüft, aktualisiert und ergänzt.

Die Datenbankeingabe erfolgte über die Homepage des Conn-Registers <https://conn-register.de/mephisto/>. Ein Zugriff auf die Seiten der Datenbank war nur registrierten Mitarbeitern der beteiligten Studienzentren an speziell zugelassenen Rechnern möglich. Die Zugangsdaten wurden zentral durch den IT-Verantwortlichen des Conn-Registers in München vergeben. Auszüge aus der Datenbank für statistische Auswertungen waren ebenfalls nur durch diesen Administrator auf Anfrage zu erhalten.

2.3.3.2 Monitoring

Vollständigkeit und Lesbarkeit des CRF, sowie Richtigkeit und Standardisierung der Eingaben in die Datenbank wurden durch regelmäßige Besuche speziell geschulter "Study Nurses" des Uniklinikums München im Rahmen des Studienmonitorings stichprobenartig überprüft. Hierdurch konnte eine durchweg standardisierte Erhebung aller Befunde und eine sichere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den Zentren gewährleistet werden.

2.4 Datenverarbeitung

2.4.1 Datenbankauszug

Der dieser Dissertation zugrunde liegende Datenbankauszug des internetbasierten Dokumentationssystems für die MEPHISTO-Studie wurde im September 2011 in München angefragt und beinhaltet alle Daten, die von den sieben teilnehmenden Zentren bis zum 15.09.2011 eingespeist worden sind.

Um die für diese Arbeit wichtigen Informationen aus dem Datenbankauszug herauszufiltern, wurden zwei Datentabellen erstellt.

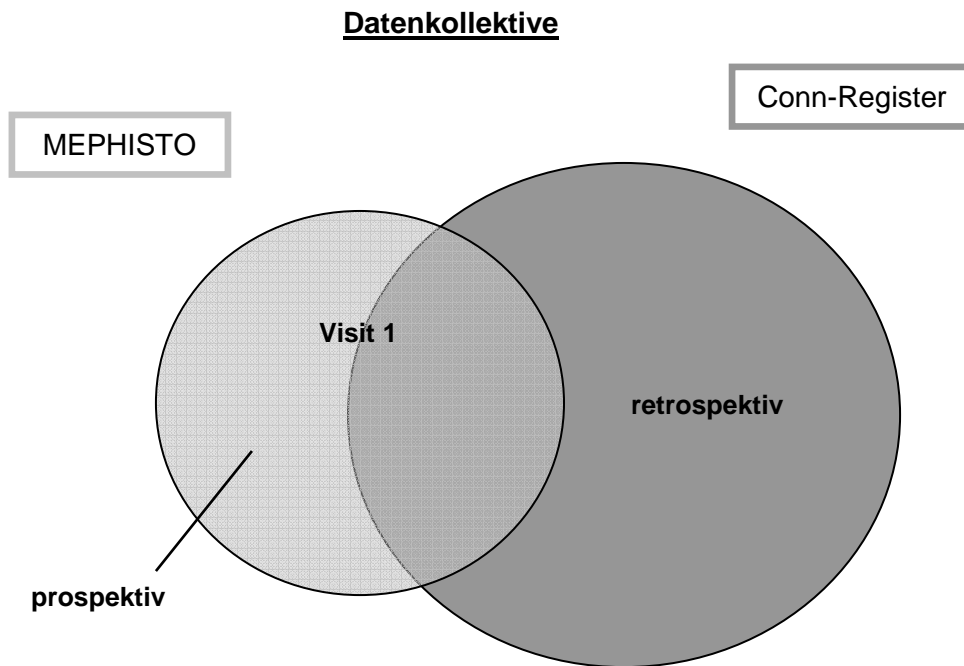


Abbildung 4: ausgewertete Datenkollektive aus dem Datenbankauszug

Eine Datentabelle beinhaltete sämtliche Daten zur MEPHISTO-Erhebung, also alle Informationen, die während der Visit 1 bei prospektiv erfassten und bereits im Conn-Register enthaltenen Patienten erhoben worden waren (hellgraues Feld in Abb. 4). Die zweite Tabelle sollte speziell zur Analyse von Patienten mit Nierenzellkarzinomen herangezogen werden, weshalb hier, mit dem Ziel ein größeres Kollektiv zu gewinnen, auch auf ältere, rein retrospektiv erhobene Daten aus dem Conn-Register zurückgegriffen wurde (beide Felder in Abb. 4). Doppelt ins Register eingetragene Datensätze wurden herausgefiltert und von den Analysen ausgeschlossen.

2.4.2 Neoplasien im Kollektiv der MEPHISTO-Erhebung in Visit 1

2.4.2.1 Kollektiv

Die erste Tabelle mit den Daten aller Patienten, die in Deutschland an der Visit 1 der MEPHISTO-Studie teilgenommen hatten, umfasste ein Gesamtkollektiv von 338 Patienten (hellgraues Feld in Abb. 4).

2.4.2.1.1 Identitätsmerkmale

Identitätsmerkmale waren die Pseudonymisierungsnummer, das Geburtsjahr und das Geschlecht, sowie die Mortaliätsabfrage mit möglicher Angabe des Todestages. Aus dem Datum der Visit 1 und dem Geburtsdatum wurde das Alter der Patienten bei Studieneinschluss berechnet.

2.4.2.1.2 Angaben zum primären Hyperaldosteronismus

Für die nähere Charakterisierung des primären Hyperaldosteronismus wurden die Datumsangaben der Erstdiagnosen von Hypertonie und Conn-Syndrom verwendet, um unter Zuhilfenahme des Geburtsdatums das Lebensalter des Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zu berechnen. Zusätzlich wurde die Dauer zwischen den Diagnosen Hypertonie und primärer Hyperaldosteronismus errechnet. Unterschieden wurden hypokaliämie und normokaliämie Patienten, wobei auch "unclassified" als Eintragung möglich war. Die Lokalisation konnte als "bilateral", "unilateral rechts", "unilateral links", "unknown" und "not yet" (falls genauere Angaben erst zu einem späteren Zeitpunkt möglich waren) angegeben werden.

2.4.2.2 Komplikationen

Aus dem Datenbankauszug wurde Anzahl, Art und Datum der Komplikationen übernommen, wobei unter diese Kategorie neben Neoplasien unter anderem auch Schlaganfälle, Retinopathien, Hypokaliämien und Myokardinfarkte fielen. Um möglichst vollständige Informationen zu Neoplasien, endokrinen Begleiterkrankungen und Zysten zu erhalten, wurden zusätzlich die Spalten der freien Textfelder "Komorbiditäten" und "Beschreibung Komplikation" des Datenbankauszuges ausgewertet. Die patientenbezogen ermittelten Neoplasien wurden nach Anzahl, Dignität und Herkunftsgewebe weiter unterteilt und ausgewertet. Falls das Datum der Erstdiagnose der Tumorerkrankung angegeben war, wurde das Alter des Patienten zu diesem Zeitpunkt berechnet. Zysten und

endokrine Begleiterkrankungen ohne neoplastischen Charakter, wie z. B. Struma diffusa oder Hyperthyreose, wurden gesondert erfasst.

2.4.2.3 Klassifikation der Neoplasien

1	Tumoren der Lunge
2	Tumoren der Brust
3	Tumoren von Darm- oder Darmausgang
4	Tumoren der Prostata
5	Tumoren des Magens
6	Tumoren der Eierstöcke
7	Tumoren der Bauchspeicheldrüsen
8	Mundhöhlen- und Rachentumoren
9	Leukämie
10	Andere Tumorerkrankungen
11	endokrine Tumoren
12	Hauttumoren
13	Nierentumoren
14	Tumoren der männlichen Genitale
15	Tumoren der weiblichen Genitale
16	Tumoren des Gehirns

Tabelle 4: Tumorentitäten nach Herkunftsgewebe

Die Neoplasien des MEPHISTO-Registers wurden nach oben stehendem Schema entsprechend ihrer Organzugehörigkeit klassifiziert und innerhalb dieser Kategorien bezüglich der Dignität des Tumors weiter unterteilt in benigne Neoplasien, maligne Neoplasien und Neoplasien unbekannter Dignität (siehe Tab. 4). Nebennierenadenome im Rahmen des Conn-Syndroms wurden bei den Auswertungen der Neoplasien nicht berücksichtigt.

2.4.2.4 Befunde der Visit 1 und Auswertungen des MEPHISTO-Kollektivs

Maximum, Minimum und Median der Altersangaben im Kollektiv wurden aus dem Alter der Patienten bei Visit, bei Erstdiagnose Hypertonie und Conn-Syndrom berechnet. Ebenso wurde mit dem Alter bei Erstdiagnose einer Neoplasie innerhalb der Gruppe der betroffenen Patienten vorgegangen. Bei der Dauer zwischen Erstdiagnose Hypertonie und Conn-Syndrom wurde zusätzlich der Wert 0 mitbedacht, einer Zeitspanne von unter einem Jahr entsprechend.

Im Hinblick auf den ARQ beschränkte sich die Datentabelle auf die Werte des Screenings zu Beginn der Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus. Angegeben waren neben dem Untersuchungsdatum die Laborwerte von Aldosteron und Renin, sowie die zugehörigen Einheiten und der daraus berechnete ARQ. Um die Laborwerte von Aldosteron und Renin valide vergleichen und den ARQ standardisiert berechnen zu können, wurden alle Werte in die Einheit ng/l umgerechnet. Die Umrechnungsfaktoren wurden den angegebenen Quellen entnommen [143, 144].

Für die Auswertung der Aldosteronwerte wurden die teilnehmenden Zentren gesondert angeschrieben und um eine Kontrolle bzw. Ergänzung der Angaben im Datenbankauszug gebeten. War im Datenbankauszug keine Angabe zur vorliegenden Einheit gemacht worden, wurden sämtliche Werte aus der Analyse ausgeschlossen. Ebenfalls nicht einbezogen wurden Patienten, bei denen nur die Reninaktivität gemessen worden war. Für die Berechnung des ARQ wurden definitionsgemäß alle Reninwerte $< 1\text{ng/l}$ mit 1ng/l gleichgesetzt. Aus dem Quotienten des Aldosterons und des Renins, angegeben jeweils in ng/l, wurde die dimensionslose Größe des ARQ berechnet. Maximum, Minimum, Median und Interquartilsabstand wurden für Aldosteron, Renin und ARQ berechnet. Der ARQ wurde in drei Kategorien (< 25 , $25-50$ und > 50) unterteilt.

Beim 24 h-Langzeitblutdruck wurde die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen bestimmt. Der durchschnittlich gemessene systolische und diastolische Blutdruck wurde entsprechend der Empfehlung der WHO und den Leitlinien der deutschen Hochdruckliga (siehe Tab. 1) bewertet. Waren bei einem Patienten systolischer und diastolischer Blutdruckwert in unterschiedliche Kategorien gefallen, wurde der Patient in die höhere Kategorie eingeordnet [5].

Zudem wurden Maximum, Minimum, Median und Interquartilsabstand des durchschnittlichen systolischen und diastolischen Blutdrucks berechnet. Das 24 h-Blutdruckprofil der Patienten wurde auf eine nächtliche Blutdruckabsenkung (Dipper) hin analysiert.

Aus den somatometrischen Messungen wurden die Waist-to-hip-Ratio (WHR) und der Body-Mass-Index (BMI) übernommen. Bei der WHR wurde nach geschlechtsspezifischen pathologischen Grenzwerten unterteilt: Es wurden Frauen mit $WHR < 0,8$ und Männer < 1 , dem Normalbefund entsprechend, von Frauen mit $WHR \geq 0,8$ und Männern ≥ 1 , passend zu einer pathologischen Fettverteilung, unterschieden. Beim BMI wurden normal- und übergewichtige Patienten anhand des Cut-off-Wertes $24,9 \text{ kg/m}^2$ unterschieden. Aus den Werten von WHR und BMI im Kollektiv wurden zudem Maximum, Minimum, Median und Interquartilsabstand berechnet.

Anamnestische Merkmale, die in der Tabelle aufgeführt wurden, waren der Raucherstatus mit den Angaben aktueller Raucher, Ex-Raucher (jeweils "nein", "ja", "unknown", "not yet" als mögliche Antworten) und Anzahl der pack years (py). Definitionsgemäß berechnen sich die pack years aus den pro Tag gerauchten Zigaretenschachteln multipliziert mit der Anzahl der Raucherjahre. Zur weiteren Analyse wurden Maximum, Minimum, Mittelwert und Standardabweichung der gerauchten pack years errechnet. Der Alkoholgenuss wurde in "nie", "manchmal", "öfters", "exzessiv", "not yet" und "unknown" unterteilt.

Bei jeder Spalte wurde zusätzlich immer die Anzahl an leeren Zeilen berechnet, um eventuelle Rechenfehler und Unstimmigkeiten sofort zu bemerken und die Zahl fehlender Eintragungen zu beurteilen.

Anhand dieser modifizierten Datentabelle wurde für jede Kategorie der prozentuale Anteil der Patienten mit spezifischer Eigenschaft in Bezug auf die Gesamtanzahl der Patienten mit Angaben in der jeweiligen Kategorie berechnet.

Neben der Auswertung der Daten des gesamten Kollektivs wurden sämtliche Kategorien separat bei Neoplasiepatienten (Gesamtanzahl der Neoplasien > 0) und Patienten ohne Neoplasie (Gesamtanzahl der Neoplasien $= 0$) ausgewertet. Im Weiteren wurden auch die Daten der Neoplasiepatienten genauer bezüglich der Dignität des Tumors unterteilt und im Hinblick auf die oben genannten Unterkategorien spezifischer analysiert.

2.4.3 Nierenzellkarzinome in Conn-Register und MEPHISTO-Erhebung

2.4.3.1 Kollektiv

Um das Patientenkollektiv zu vergrößern, wurde eine Analyse aller vorhandenen Daten aus dem retrospektivem Conn-Register, sowie der prospektiven MEPHISTO-Studie bis einschließlich Mai 2013 durchgeführt. Insgesamt konnte somit ein Kollektiv von 1.061 Patienten zusammengeschlossen werden (beide Felder in Abb. 4).

2.4.3.2 Analyse der Befunde bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen

In diesem Kollektiv wurden analog zum Verfahren beim MEPHISTO-Kollektiv alle Patienten herausgefiltert, deren Datensatz eine maligne Neoplasie der Niere aufwies. Die im Conn-Register enthaltenen Daten erweisen sich aufgrund ihres Alters und der anders gearteten Intention des Registers wie zu erwarten im Hinblick auf unsere Fragestellung als lückenhaft. Um genauere Informationen zu den einzelnen Patienten zu erhalten, wurde die Zentrumszugehörigkeit der Patienten ermittelt. Die Zentren wurden separat angeschrieben und um zusätzliche Befunde aus den Krankenakten betreffender Patienten gebeten. Es wurde strikt auf die Einhaltung der Datenschutzrichtlinien geachtet. Patientendaten wurden nur unter den im Datenbankauszug angegebenen individuellen Pseudonymisierungsnummern ausgetauscht, in versendeten Befundberichten wurden persönliche Daten der Patienten geschwärzt.

Erfragt wurden im Detail Angaben zum Conn-Syndrom, falls diese nicht aus dem vorhandenen Datensatz zu entnehmen gewesen waren.

Im Falle einer Adrenalektomie war die Histologie der Nebenniere ("Adenom", "noduläre Hyperplasie", "Kombination beider Subtypen") anzugeben. Im Hinblick auf das Nierenzellkarzinom waren Tumorstadium nach TNM-Klassifikation und Grading bei Erstdiagnose, Tumorlokalisation und Datum der Erstdiagnose von Interesse. Im Falle einer Metastasierung bei Erstdiagnose wurde die Lokalisation der Metastasen erfragt. Die Operationstechnik der Nephrektomie wurde nach Vorgehensweise ("organerhaltend", "totale Nephrektomie mit Adrenalektomie",

"beidseitige operative Maßnahmen", "unbekannt") unterteilt. Abgefragt wurde auch, ob das Malignom im Rahmen der diagnostischen Aufarbeitung des Conn-Syndroms inzidentell entdeckt worden war. Zudem wurden Informationen zur Histologie des Nierenzellkarzinoms ("klarzellig", "chromophob", "papillär", "unbekannt"), zu Chemotherapie, paraneoplastischer Hormonproduktion und weiteren Malignomen, sowie zu möglichen familiären Tumorerkrankungen erbeten. Auch die Medikamentenanamnese war von Interesse. Im Vorfeld bekannte Nierenzysten oder eine Niereninsuffizienz mit Angaben zu Stadium und Dialysepflichtigkeit sollten darüber hinaus in die Auswertung der Daten einbezogen werden.

Die Datenanalysen zum Kollektiv der Patienten mit Nierenzellkarzinom wurden analog zu den Auswertungen der Daten des Gesamtkollektivs der MEPHISTO-Studie durchgeführt.

2.5 SHIP-Studie der Universität Greifswald

2.5.1 Studiendesign, Kollektiv und Ziele der SHIP-Studie

Die SHIP-Studie (Study of Health in Pomerania), deren Probanden als Vergleichskollektiv für das MEPHISTO-Kollektiv herangezogen werden, wurde vom Forschungsverbund Community Medicine der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald ins Leben gerufen. Es handelt sich um eine populationsbasierte, epidemiologische Studie in Nordostdeutschland, in der der Mensch und seine Gesundheit möglichst umfassend untersucht werden sollen. Prävalenz und Inzidenz von häufigen Risikofaktoren, subklinischen Auffälligkeiten und manifesten Erkrankungen sollen erfasst werden, um durch Auswertung der erhobenen Daten Rückschlüsse auf die komplexen medizinischen und psychosozialen Zusammenhänge der Entwicklung verschiedener Krankheiten ziehen zu können [145, 146].

SHIP-0 wurde als Querschnittsstudie ausgelegt und stellte die Basisuntersuchung zwischen 1997 und 2001 dar. Die Probanden wurden aus der Bevölkerung Vorpommerns mittels zweistufiger stratifizierter Clustermethode als repräsentative Stichprobe gezogen. Von 6.265 Personen zwischen 20 und 79 Jahren folgten

4.308 der Einladung zur Basisuntersuchung (68,8 %). Zur Erfassung longitudinaler Daten erfolgten Follow-up-Untersuchungen zwischen 2002 und 2006 (5-Jahres-Follow-up; SHIP-1 mit 3.300 Probanden, 83,6 %) und zwischen 2008 und 2012 (12-Jahres-Follow-up; SHIP-2) [145, 146].

Alle Teilnehmer wurden vor Studieneinschluss aufgeklärt und bestätigten schriftlich ihr Einverständnis. Die Studie wurde entsprechend den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki entworfen und unter Zustimmung der Ethikkommission der Universität Greifswald durchgeführt.

2.5.2 Erhobene Daten in der SHIP-Studie

Die Anamnese der Probanden wurde mittels Computer-assistierten persönlichen Interviews erhoben. Hierbei wurden neben sozioökonomischen Daten auch Krebserkrankungen, chronische Erkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen, die aktuelle Medikation nach ATC-Klassifikation, Alkohol- und Nikotinabusus erfragt [147]. Bezüglich der Krebserkrankungen wurde die Lebenszeitprävalenz ermittelt ("Ist bei Ihnen jemals im Leben eine Krebserkrankung aufgetreten?" - Antwortmöglichkeiten: "Ja", "Nein", "Ich weiß nicht", Antwortverweigerung). Im Falle der Angabe "Ja" wurde die Art der Krebserkrankung abgefragt. Dokumentiert wurden in der SHIP-Studie ausschließlich maligne Tumorerkrankungen. Es konnte zwischen Lungenkrebs, Brustkrebs, Darm- und Darmausgangskrebs, Prostatakrebs, Magenkrebs, Eierstockkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Mundhöhlen- und Rachenkrebs, Leukämie und anderen Krebserkrankungen mit Eintrag in ein Freifeld unterschieden werden. Weitere Optionen waren "Weiß nicht" und eine Antwortverweigerung. Außerdem sollte der Zeitpunkt der Krebserkrankung angegeben werden ("vor mehr als 5 Jahren", "in den letzten 5 Jahren", "in den letzten 12 Monaten", "Weiß nicht" und Antwortverweigerung). Neben der direkt vom Patienten berichteten Tumoranamnese wurden auch Medikamentenanamnese (orale Zytostatika), Angaben über chronische Erkrankungen, Informationen über vorausgegangene Operationen und Todesscheine herangezogen, um Hinweise auf bestehende und bisher nicht erfasste Malignome zu erhalten. In den SHIP-0-Daten (Interview-

Protokolle, Medikamentenanamnese) wurde zudem nach weiteren Erkrankungsfällen gesucht, um Malignome auch bei den Patienten zu detektieren, die im Follow-up die Krebserkrankung nicht mehr berichtet hatten.

Den Probanden wurden verschiedenste psychologische Fragebögen vorgelegt. Laboruntersuchungen mit Asservierung entnommener Proben von Serum, Plasma, DNA, Urin und Schleimhautabstrichen fanden unter standardisierten Bedingungen statt. Blutproben wurden von nicht-nüchternen Patienten in Rückenlage aus der Cubitalvene zwischen 8:00 und 20:00 Uhr entnommen und bei -80°C gelagert. Ähnlich zur MEPHISTO-Studie wurden unter anderem Natrium Kalium, Calcium, die Nierenfunktionsparameter Harnstoff, Kreatinin und die Stoffwechselfparameter Glucose, HDL, LDL, Gesamtcholesterin und Triglyceride bestimmt. Wichtige endokrinologische Laborwerte waren Aldosteron, Renin und TSH. Die Konzentrationen von Aldosteron und Renin wurden im EDTA-Plasma gemessen (Aldosteron: Coat-A-Count Aldosterone, Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Germany; Renin: Renin III Generation, Cisbio Bioassay, Bagnols-sur-Cèze Cedex, France). Eine körperliche Untersuchung inklusive somatometrischer Messungen (Größe, Gewicht, WHR) und drei standardisierter Blutdruckmessungen, sowie apparative Untersuchungen mit u. a. EKG, Echokardiographie, Belastungsergometrie und Sonographie von Schilddrüse und Carotiden wurden durchgeführt. Weitere kardiopulmonale, zahnärztliche, ophthalmologische, neurologische und dermatologische Untersuchungen sollten den Patienten ganzheitlich erfassen [147].

2.5.3 Qualitätssicherung der SHIP-Studie

Alle Schritte von Untersuchung und Datenerfassung unterlagen strenger Standardisierung und ständiger Kontrolle [145, 147]. Durch die hohen Qualitätsstandards und die regelmäßig durch einen externen wissenschaftlichen Beirat (Data Safety and Monitoring Comitee) durchgeführte Qualitätssicherung ist von einer guten Validität der erhobenen Daten auszugehen und ein Vergleich der Daten der SHIP-Studie mit anderen Studien, ob deutschen oder internationalen wissenschaftlichen Untersuchungen, möglich [145].

2.5.4 Vergleich der Neoplasien in MEPHISTO mit SHIP

2.5.4.1 SHIP-Kollektiv zum Matching

Als Vergleichskollektiv für die MEPHISTO-Patienten diente die Kohorte der SHIP-1-Probanden, da in SHIP-0 Aldosteron und Renin nicht bestimmt worden waren. Unter den 3.300 Teilnehmern der SHIP-1-Studie wurden 1.342 Hypertoniker mit einem im Normalbereich gelegenen ARQ identifiziert. Hypertonie wurde definiert als ein systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg, ein diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg oder eine anamnestisch angegebene Einnahme von Antihypertensiva.

Alter	< 55 Jahre		> 55 Jahre	
Geschlecht	Männer	Frauen	Männer	Frauen
ARQ	1,4-14,2	0,9-20,3	0,9-22,4	0,7-25,5

Tabelle 5: Normwerte des ARQ

Der definierte Normbereich für den ARQ wurde entsprechend der vorausgegangenen Untersuchungen der SHIP-Studie gewählt (siehe Tab. 5) [148].

Aus den 1.342 Probanden wurden Personen mit fehlenden Angaben zu Krebserkrankungen (n = 11) ausgeschlossen. Es resultierte ein verbleibendes Kollektiv von 1.331 Personen im Alter von 27-88 Jahren.

2.5.4.2 MEPHISTO-Kollektiv zum Matching

Neben Geschlecht, Geburtsjahr und Angaben zur Mortalität (Verstorben Ja/Nein, Todestag) wurden Informationen zur Anzahl an malignen Neoplasien nach Greifswald an das Studienteam von SHIP gesendet. Daten zu Neoplasien benigner oder unbekannter Dignität wurden nicht in die Tabelle aufgenommen. Spezielle Angaben zur Visit waren das Datum der Visit, das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Visit und der BMI. Informationen zum Nikotinabusus umfassten den aktuellen und ehemaligen Raucherstatus, sowie die Anzahl der pack years.

Für das Matching mit den Patienten aus SHIP-1 wurden die MEPHISTO-Patienten in 5-Jahres-Altersklassen eingeteilt. Da die SHIP-Kohorte nur Probanden im Alter von 27-88 Jahren beinhaltete, wurden die drei der 338 Patienten aus dem MEPHISTO-Kollektiv, die jünger als 27 Jahre alt waren, aus der Auswertung herausgenommen, um eine bessere Vergleichbarkeit der Altersbereiche beider Studien zu erreichen.

Aus den 1.331 SHIP-1-Teilnehmern wurden mittels individuellem Matching Kontrollen für die 335 MEPHISTO-Patienten nach den Kriterien "Alter bei Visit" und "Geschlecht" gesucht. Der maximale Altersunterschied zwischen Patient und Kontrolle durfte fünf Jahre nicht übersteigen. Für das Matching wurde der Greedy Matching Algorithmus mittels eines SAS Macros verwendet [149].

Schließlich wurde ein erfolgreiches 1:1 Matching von 335 SHIP-1-Patienten mit essentieller Hypertonie und normalem Aldosteron-Renin-Quotienten zu 335 MEPHISTO-Patienten durchgeführt. Ein 2:1 Matching war nicht möglich.

2.6 Statistische Analysen

Bei kategorialen Variablen wurde die Anzahl (n) bzw. prozentuale Häufigkeit angegeben. Für kontinuierliche Variablen wurde bei normalverteilten Daten der Mittelwert mit Standardabweichung berechnet, waren die Daten nicht-normalverteilt, so wurde der Median mit erster und dritter Quartile angegeben.

Die Berechnung statistischer Signifikanzen zwischen zwei Gruppen erfolgte mittels ungepaartem T-Test bei Normalverteilung der Daten oder durch den Mann-Whitney-U-Test bei nicht-normalverteilten Daten. Für den Vergleich mehrerer Gruppen gegeneinander wurden der Kruskal-Wallis- und der Chi-Quadrat-Test zur Ermittlung der statistischen Signifikanz verwendet. P-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet.

Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe von SAS 9.1.3. (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) oder von SPSS Software Version 22.0 (IBM SPSS Statistics) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv der MEPHISTO-Patienten

3.1.1 Grundlegende Charakterisierung des Kollektivs

Das Gesamtkollektiv der Conn-Patienten aus Visit 1 der MEPHISTO-Studie umfasste 338 Patienten, deren charakteristische Merkmale in Tabelle 6 zusammengefasst sind.

Gesamtkollektiv		% (n)
Tod	verstorbene Patienten	0,6 (2)
Geschlecht	männlich	58,9 (199)
	weiblich	41,1 (139)
Klassifikation	Normokaliämie	15,7 (53)
	Hypokaliämie	74,9 (253)
	keine Angabe	9,5 (32)
Lokalisation	bilateral	19,8 (67)
	unilateral	51,5 (174)
	keine Angabe	28,7 (97)

Tabelle 6: Charakterisierung des Gesamtkollektivs, qualitative Variablen

Der Anteil an Männern im Patientenkollektiv lag bei 58,9 %. Zwei Patienten waren zwischen Visit 1 und der Erstellung des Datenbankauszuges verstorben. Als Todesursache waren Asphyxie und akuter Myokardinfarkt angegeben worden (siehe Tab. 6).

74,9 % der Patienten litten bei Erstdiagnose des Conn-Syndroms unter einer Hypokaliämie, Patienten mit normokaliämem Hyperaldosteronismus machten nur einen kleinen Anteil des Kollektivs aus (siehe Tab. 6). Bezüglich der Lokalisation des primären Hyperaldosteronismus zeigte sich, dass der überwiegende Teil der Patienten einen unilateralen Typ des PHA aufwies. Die Nebenniere mit Aldosteronexzess lag bei 59,2 % dieser Patienten links (n = 103) und bei 40,8 %

rechts (n = 71). Bei fast 30 % der Patienten war die Subtyppdifferenzierung bei Diagnosestellung misslungen (siehe Tab. 6).

Gesamtkollektiv	% (n)	Median (IQR)	Maximum - Minimum
Langzeitblutdruckmessung mmHg			
systolischer Blutdruck		133 (124-145)	195 - 103
diastolischer Blutdruck		83 (75-91)	142 - 56
keine Angabe	21,3 (72)		
Dipper	27,2 (92)		
Non-Dipper	48,2 (163)		
keine Angabe	24,6 (83)		
Altersangaben Jahre			
Alter bei Visit		57 (47-65)	15 - 89
Alter bei ED Hypertonie		40 (33-47)	14 - 65
Alter bei ED Conn		53,5 (44-61)	15 - 79
Dauer zwischen ED Hypertonie und ED Conn		10 (5-18)	0 - 56
zeitgleiche Diagnose	4,7 (16)		
endokrinologische Laborparameter			
Aldosteron (ng/l)		245 (158,5-398)	1520 - 28
Renin (ng/l)		2,5 (1,2-5,4)	696 - 1
ARQ		95,2 (36-185)	1291 - 0,1
keine Angabe	22,5 (76)		
Stoffwechselfparameter			
WHR		0,96 (0,87-1,02)	0,60 - 2,50
keine Angabe	26,6 (90)		
BMI (kg/m ²)		28,08 (25,25-31,41)	18,59 - 43,50
keine Angabe	3,0 (10)		

Tabelle 7: Charakterisierung des Gesamtkollektivs, quantitative Variablen

WHO-Klassifikation für Hypertonie	Anzahl (n)	% des Gesamtkollektivs
optimal	34	10,1
normal	65	19,2
hochnormal	43	12,7
Grad 1 Hypertonie	46	13,6
Grad 2 Hypertonie	20	5,9
Grad 3 Hypertonie	10	3,0
isolierte systolische Hypertonie, Grad 1	42	12,4
isolierte systolische Hypertonie, Grad 2	1	0,3

Tabelle 8: Blutdruckeinstellung des Gesamtkollektivs nach WHO-Klassifikation

Analysiert nach der WHO-Klassifikation zeigte sich, dass 35,2 % (n = 119) der Patienten zum Zeitpunkt der Visit weiterhin unter einer arteriellen Hypertonie litten (siehe Tab. 8). Eine physiologische Nachtabsenkung des Blutdrucks konnte nur bei wenigen Patienten (27,2 %) mit primärem Hyperaldosteronismus festgestellt werden (siehe Tab. 7).

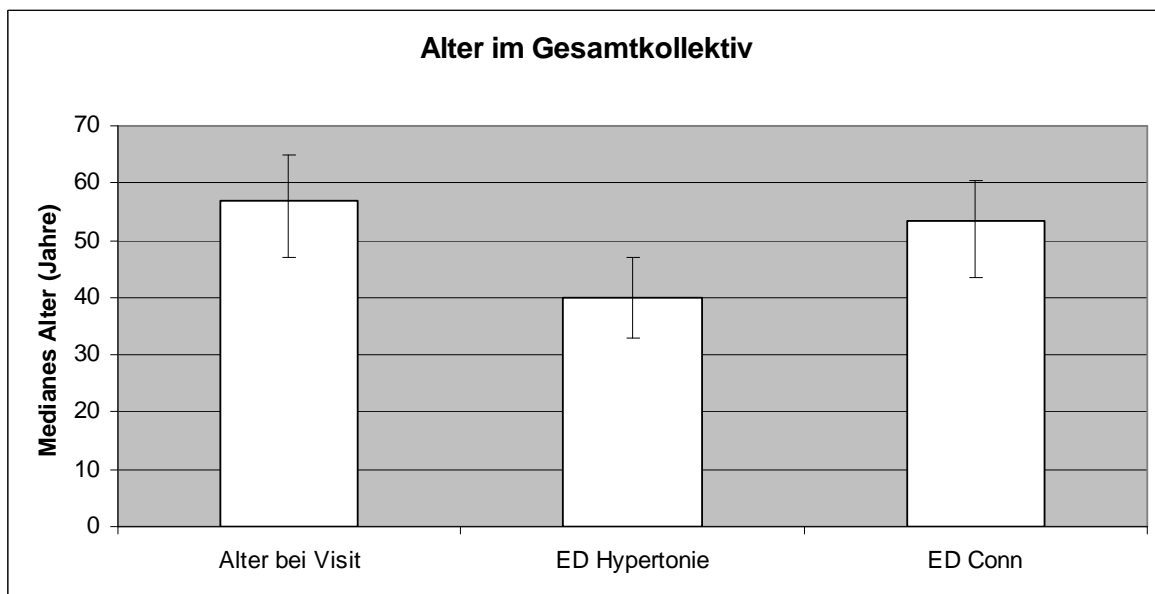


Abbildung 5: Altersverteilung im Gesamtkollektiv bei definierten Ereignissen, Median mit 1. und 3. Quartile

Die Analyse der Altersstruktur zum Zeitpunkt der Visit ergab einen Median von 57 Jahren. Der Altersmedian lag bei Erstdiagnose der Hypertonie bei nur

40 Jahren. Die Diagnose des Conn-Syndroms wurde im Median im Alter von 53,5 Jahren gestellt (siehe Tab. 7 und Abb. 5). Der Zeitraum zwischen ED Hypertonie und ED Conn lag bei maximal 56 Jahren mit einem Median von zehn Jahren. Eine simultane Diagnosestellung ergab sich nur bei 4,7 % der Patienten (siehe Tab. 7).

3.1.2 Endokrinologische Laborparameter

Die Aldosteronwerte bei Erstdiagnose des Conn-Syndroms lagen im Median bei 245 ng/l. Im Gesamtkollektiv war der Aldosteron-Renin-Quotient bei 77,5 % der Patienten aus den erhobenen Daten berechenbar und lag im Median bei 95,2. Die Mediane, Quartilen und Spannweiten der erhobenen endokrinologischen Laborparameter sind genauer in Tabelle 7 dargestellt.

	Anzahl der Patienten (n)
Aldosteron > 100 ng/l	227
Aldosteron > 100 ng/l bei ARQ > 50	167

Tabelle 9: pathologische basale Aldosteronwerte im Gesamtkollektiv

Ein Aldosteronwert > 100 ng/l, der bei gleichzeitigem Vorliegen eines pathologischen ARQ als dringender Verdacht auf ein Conn-Syndrom interpretiert werden muss, wurde bei 167 Patienten (49,4 %) festgestellt (siehe Tab. 9).

	Anzahl der Patienten (n)
ARQ < 25	48
ARQ 25-50	37
ARQ > 50	177

Tabelle 10: ARQ im Gesamtkollektiv

Die Analyse der Daten durch Gruppierung in Werte des ARQ < 25 und > 50 zeigte, dass 52,4 % (n = 177) der Patienten bereits beim PHA-Screening mit

pathologischen ARQ-Werten > 50 aufgefallen waren. Jedoch war bei 14,2 % der Patienten (n = 48) der ARQ mit < 25 initial unauffällig gewesen (siehe Tab. 10). Ursächlich für diese niedrigen Werte könnten beispielsweise eine Fortführung der den ARQ beeinflussenden antihypertensiven Medikation bei nicht kontrollierbarer Hypertension oder Abnahmefehler im Rahmen der Blutentnahme sein. Im Würzburger MEPHISTO-Kollektiv war eine weiterführende Diagnostik im Hinblick auf einen PHA trotz niedrigem ARQ u. a. bei einer sehr jungen Patientin mit rezidivierenden hypertensiven Krisen und Hypokaliämie erfolgt.

3.1.3 Stoffwechsel

Durch Auswertung der Daten zu Hüft- und Taillenumfang unter Berücksichtigung des Geschlechts kann eine pathologische Fettverteilung, gemessen an der Waist-to-hip-Ratio, spezifisch bewertet werden. Hier wiesen 45,6 % (n = 154) des Gesamtkollektivs eine pathologisch erhöhte WHR auf, eine geschlechtsspezifisch normwertige WHR wurde nur bei 94 Patienten (27,8 %) gemessen. Im Median lag die WHR bei 0,96 (siehe Tab. 7).

	Anzahl der Patienten (n)	% des Gesamtkollektivs
BMI < 18,5	0	0,0
BMI 18,5-24,9	78	23,1
BMI 25-29,9	131	38,8
BMI 30-34,9	79	23,4
BMI 35-39,9	33	9,8
BMI > 40	7	2,1

Tabelle 11: BMI (in kg/m²) im Gesamtkollektiv

Beim BMI zeigte sich, dass die meisten Conn-Patienten übergewichtig waren. 74,1 % (n = 250) hatten einen BMI > 25 kg/m². 35,3 % (n = 119) der Patienten waren mit einem BMI > 30 kg/m² sogar adipös. Nur 78 Patienten (23,1 %) waren normalgewichtig (siehe Tab. 11). Der BMI im Gesamtkollektiv lag im Median bei 28,08 kg/m² (siehe Tab. 7).

3.1.4 Genussmittel

	Anzahl Patienten (n)	% des Gesamtkollektivs
Nicht-Raucher	246	72,8
Raucher	50	14,8
Raucherstatus unbekannt	42	12,4
niemals geraucht	136	40,2
Ex-Raucher	144	42,6
früherer Raucherstatus unbekannt	58	17,2

Tabelle 12: Raucherstatus im Gesamtkollektiv

Nach anamnestischen Angaben waren 72,8 % der Conn-Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung Nichtraucher und nur 14,8 % aktive Raucher. Der Anteil der ehemaligen Raucher unter den Nichtrauchern lag jedoch bei über 40 %. Eine Raucheranamnese wiesen somit im Gesamten 194 Patienten (57,4 %) auf (siehe Tab. 12). Der durchschnittliche Nikotinkonsum der Raucher lag bei 8,9 py (SD \pm 14,2 py). Der stärkste Raucher berichtete über 72 py.

	Anzahl Patienten (n)	% des Gesamtkollektivs
nie	59	17,5
selten	191	56,5
oft	36	10,7
exzessiv	4	1,2
unbekannt	48	14,2

Tabelle 13: Alkoholanamnese im Gesamtkollektiv

Der Alkoholkonsum beschränkte sich bei über der Hälfte der Patienten auf seltenen Alkoholgenuss. 17,5 % der Patienten tranken nie, 10,7 % jedoch oft Alkohol. Bei vier Patienten lag nach eigenen Angaben sogar ein exzessiver Alkoholkonsum vor (1,2 %) (siehe Tab. 13).

3.1.5 Beschreibung der Neoplasie-Verteilung

3.1.5.1 Häufigkeit und Verteilung der Neoplasien

Innerhalb des MEPHISTO-Kollektivs waren 120 Patienten (35,5 %) während ihres bisherigen Lebens an einer Neoplasie erkrankt. Nebennierenadenome im Rahmen des Conn-Syndroms sind innerhalb der angegebenen Zahlen, wie bereits oben beschrieben, nicht berücksichtigt.

Bei 90 der in Visit 1 untersuchten Patienten war genau eine Neoplasie aufgetreten, bei 30 Patienten sogar mehr als eine Neoplasie. Insgesamt konnten 158 Neoplasien innerhalb des Kollektivs identifiziert werden.

	Anzahl der Neoplasien	% aller Neoplasien
Benigne	97	61,4
Maligne	39	24,7
unbekannte Dignität	22	13,9
Neoplasien gesamt	158	100,0

Tabelle 14: Dignität der Neoplasien

Genauer klassifiziert waren 87 der Conn-Patienten an insgesamt 97 benignen Neoplasien erkrankt. 77 Patienten litten an genau einer, zehn Patienten an mehr als einer benignen Neoplasie. Maligne Neoplasien waren bei 32 der Patienten diagnostiziert worden. 28 der Betroffenen litten an einer malignen Neubildung, vier Patienten sogar an mehr als einer malignen Neoplasie. Insgesamt traten im Kollektiv 39 Malignome auf. Zudem waren bei 19 Patienten insgesamt 22 Neoplasien unbekannter Dignität festgestellt worden, bei 16 der Conn-Patienten eine, bei drei Patienten mehr als eine Neoplasie unbekannter Dignität (siehe Tab. 14). Die genaue Beschreibung der einzelnen Neoplasien hinsichtlich Entität und Dignität wird in Tabelle 15 dargestellt.

Tumorlokalisation	Dignität		
	Benigne	Maligne	Unbekannt
Tumore der Lunge	Hamartom	undifferenziertes Trachealkarzinom Plattenepithelkarzinom	atypische Lungenresektion
Tumore der Brust	Adenom	Mammakarzinom high grade DCIS	Z.n. Mamma-Ablatio ohne weitere Angaben
Tumore von Darm- oder Darmausgang	Darmpolyp Polyposis coli Adenom im Bulbus duodeni	Sigmakarzinom erodiertes Karzinom der intestinalen Mukosa	-
Tumore der Prostata	benigne Prostatahyperplasie Prostataadenom	Prostatakarzinom	Prostatektomie
Tumore des Magens	-	Maligner Stromatumor	-
Tumore der Ovarien	-	-	Ovarielle Tumoren ohne genauere Angaben
Tumore des Pankreas	-	-	-
Mundhöhlen- und Rachentumore	-	Kehlkopfkarzinom	-
Leukämie		Hodgkin-Lymphom CLL	V.a. multiples Myelom
Andere Tumorerkrankungen	Hämangiom von Leber, Milz und Wirbelkörpern Lipom Fibrom benigne Veränderung der Talgdrüsen Polyp der Gallenblase	semimaligner Weichteiltumor	retrobulbärer, resezierter Tumor ohne genauere Angaben

Tumorlokalisation		Dignität		
		Benigne	Maligne	Unbekannt
Endokrine Tumore	Schilddrüse	Struma uni- aut multinodosa, auch in Kombination mit autonomem Adenom oder fokaler Autonomie uni-/multifokale Autonomie Adenom heiße oder benigne Knoten	Schilddrüsenkarzinome	kalte Knoten Knoten ohne weitere Angaben Hemithyreoidektomien Thyreoidektomien
	Hypophyse	Prolaktinom endokrin inaktives Adenom		
	Nebenschilddrüse	Adenom primärer Hyperparathyreoidismus		
Hauttumore		entfernte Leberflecke Adenom am Augenlid	Basaliom Platteneithelkarzinom M. Bowen superfiziell spreitendes und malignes Melanom	durch Sonnenexposition bedingte Keratodermie
Nierentumore		-	Nierenzellkarzinom	-
Tumore der männlichen Genitale		-	Hodenkarzinom	-
Tumore der weiblichen Genitale		Zervixlipom Endometriose Myom	Zervixkarzinom Endometriumkarzinom	PAP IIIb Befund der Zervix
Tumore des Gehirns		Meningeom cerebelläres Kavernom multiple Hirnstammcavernome	Oligodendrogliom	-

Tabelle 15: Neoplasien im MEPHISTO-Kollektiv nach Dignität und Entität

3.1.5.2 Spezifizierung der Neoplasien im MEPHISTO-Kollektiv

Tumor-lokalisierung	Gesamte Neoplasien		benigne Neoplasien		maligne Neoplasien		Neoplasien unbekannter Dignität	
	Anzahl (n)	% der gesamten Neoplasien	Anzahl (n)	% der benignen Neoplasien	Anzahl (n)	% der malignen Neoplasien	Anzahl (n)	% der Neoplasien unbekannter Dignität
Lunge	4	2,5	1	1,0	2	5,1	1	4,6
Brust	5	3,2	1	1,0	3	7,7	1	4,6
Darm	7	4,4	5	5,2	2	5,1	0	0
Prostata	29	18,4	21	21,7	6	15,4	2	9,1
endokrin	51	32,3	36	37,1	3	7,67	12	54,6
Haut	15	9,5	6	6,2	8	20,5	1	4,6
weibl. Genitale	16	10,1	10	10,3	3	7,7	3	13,7
Niere	5	3,2	0	0	5	12,8	0	0
Hirn	5	3,2	4	4,1	1	2,6	0	0
Leukämie	3	1,9	0	0	2	5,1	1	4,6
andere	18	11,4	13	13,4	4	10,2	1	4,6
gesamt	158		97		39		22	

Tabelle 16: Spezifizierung der Neoplasien verschiedener Dignitäten nach Lokalisation

Die am häufigsten von benignen Neoplasien betroffenen Lokalisationen waren endokrine Organe (37,1 % der benignen Neoplasien), die Prostata (21,7 %) und das weibliche Genitale (10,3 %). Bei den malignen Neoplasien traten Tumoren der Haut unter den Conn-Patienten mit 20,5 % am häufigsten auf. Bei sechs Patienten lag ein Prostata-Karzinom vor (15,4 % der Malignome). Karzinome der Niere waren mit 12,8 % die dritthäufigste Entität aller Malignome. Endokrine Malignome wurden bei drei Patienten gefunden (7,7 %), wobei unter dieser Kategorie im MEPHISTO-Kollektiv ausschließlich Schilddrüsenkarzinome zu finden waren. Auch unter den Neoplasien unbekannter Dignität traten

Neubildungen der endokrinen Organe mit 54,6 % am häufigsten auf. Mit jeweils 9,1 % waren unklare Neubildungen an Prostata und Ovarien gleich häufig (siehe Tab. 16).

3.1.6 Risikofaktoren für Neoplasien

3.1.6.1 Charakterisierung der Untergruppen

Die Charakteristika der einzelnen Untergruppen im direkten Vergleich stellt Tabelle 17 im Überblick dar.

	Gesamt kollektiv	keine Neoplasie	benigne Neoplasie	maligne Neoplasie	p-Wert
	% (n)				
Tod					
verstorbene Patienten	0,6 (2)	0	1,2 (1)	3,1 (1)	
Geschlecht					
männlich	58,9 (199)	60,1 (131)	59,8 (52)	56,3 (18)	
weiblich	41,1 (139)	39,9 (87)	40,2 (35)	43,8 (14)	
Klassifikation					
Normokaliämie	15,7 (53)	17,0(37)	13,8 (12)	12,5 (4)	
Hypokaliämie	74,9 (253)	71,6 (156)	82,8 (72)	81,3 (26)	
keine Angabe	9,5 (32)	11,5 (25)	3,5 (3)	6,3 (2)	
Lokalisation					
bilateral	19,8 (67)	18,4 (40)	25,3 (22)	18,8 (6)	
unilateral	51,5 (174)	50,9 (111)	55,2 (48)	59,4 (19)	
keine Angabe	28,7 (97)	30,7 (67)	19,5 (17)	21,9 (7)	

	Gesamt kollektiv	keine Neoplasie	benigne Neoplasie	maligne Neoplasie	p-Wert
Langzeitblutdruckmessung					
systolischer Blutdruck (mmHg), Median (IQR)	133 (124-145)	133 (126-145)	135 (124-147)	135 (124-143)	0,961
diastolischer Blutdruck (mmHg), Median (IQR)	83 (75-91)	84 (76-93)	84 (76-89)	79 (72-86)	
keine Angabe, % (n)	21,3 (72)	25,7 (56)	12,6 (11)	9,4 (3)	
Dipper, % (n)	27,2 (92)	26,2 (57)	26,4 (23)	28,1 (9)	
Non-Dipper, % (n)	48,2 (163)	43,6 (95)	59,8 (52)	62,5 (20)	
keine Angabe, % (n)	24,6 (83)	25,7 (56)	12,6 (11)	9,4 (3)	
Altersangaben					
Alter bei Visit (Jahre), Median (IQR/Range)	57 (47-65/ 15-89)	54 (44-62/ 15-89)	62 (53-69/ 22-80)	64 (54-69/ 36-78)	<0,001 *
Alter bei ED Hypertonie (Jahre), Median (IQR/Range)	40 (33-47/ 14-65)	38 (32-46/ 14-65)	42 (36-49/ 16-63)	40 (33-49/ 27-63)	0,003 *
Alter bei ED Conn (Jahre), Median (IQR/Range)	54 (44-61/ 15-79)	51 (42-59/ 15-79)	55 (48-63/ 19-79)	58 (46-65/ 32-73)	<0,001 *
Dauer zwischen ED Hypertonie und ED Conn (Jahre), Median (IQR/Range)	10 (5-18/ 0-56)	9 (4-17/ 0-44)	11 (6-16/ 0-56)	10 (7-21/ 1-37)	
zeitgleiche Diagnose, % (n)	4,7 (16)	5,5 (12)	4,6 (4)	0	

	Gesamt kollektiv	keine Neoplasie	benigne Neoplasie	maligne Neoplasie	p-Wert
endokrinologische Laborparameter					
Aldosteron (ng/l), Median (IQR)	245 (158,5-398)	235 (158-377,6)	254,5 (156,2-402,9)	350 (244,5-509,5)	0,066
Renin (ng/l), Median (IQR)	2,5 (1,2-5,4)	2,5 (1,2-5,2)	2,4 (1,1-5,4)	2,2 (1,2-4,5)	0,884
ARQ, Median (IQR)	95,2 (36-185)	92,2 (37-186)	96,5 (40-179)	133,4 (65-241)	0,066
Stoffwechselfparameter					
WHR, Median (IQR)	0,96 (0,87-1,02)	0,96 (0,84-1,03)	0,98 (0,87-1,02)	0,96 (0,89-1,01)	0,942
keine Angabe, % (n)	26,6 (n=90)	31,7 (n=69)	20,7 (18)	12,5 (4)	
normale WHR, % (n)	27,8(94)	28,4 (62)	28,7 (25)	28,1 (9)	
pathologische WHR, % (n)	45,6 (154)	39,9 (87)	50,6 (44)	59,4 (19)	
BMI (kg/m ²), Median (IQR)	28,08 (25,25-31,41)	28,08 (24,78-32,41)	27,78 (25,75-30,64)	29,69 (26,98-31,55)	0,603
keine Angabe, % (n)	3,0 (10)	4,1 (9)	1,2 (1)	0	
BMI > 25kg/m ² , % (n)	74,0 (250)	69,3 (151)	81,6 (71)	90,6 (29)	
BMI > 30kg/m ² , % (n)	35,2 (119)	34,9 (76)	32,2 (28)	46,9 (15)	
BMI normwertig, % (n)	23,1 (78)	26,6 (58)	17,2 (15)	9,4 (3)	

Tabelle 17: Charakterisierung aller Untergruppen im Vergleich

Alle Patienten, die im MEPHISTO-Kollektiv gestorben waren, gehörten der Neoplasie-Gruppe an. Je ein Patient mit benigner und ein Patient mit maligner Neoplasie waren zwischen Visit und Erstellung des Datenbankauszuges verstorben, jedoch keiner von beiden an den Folgen der Neoplasie.

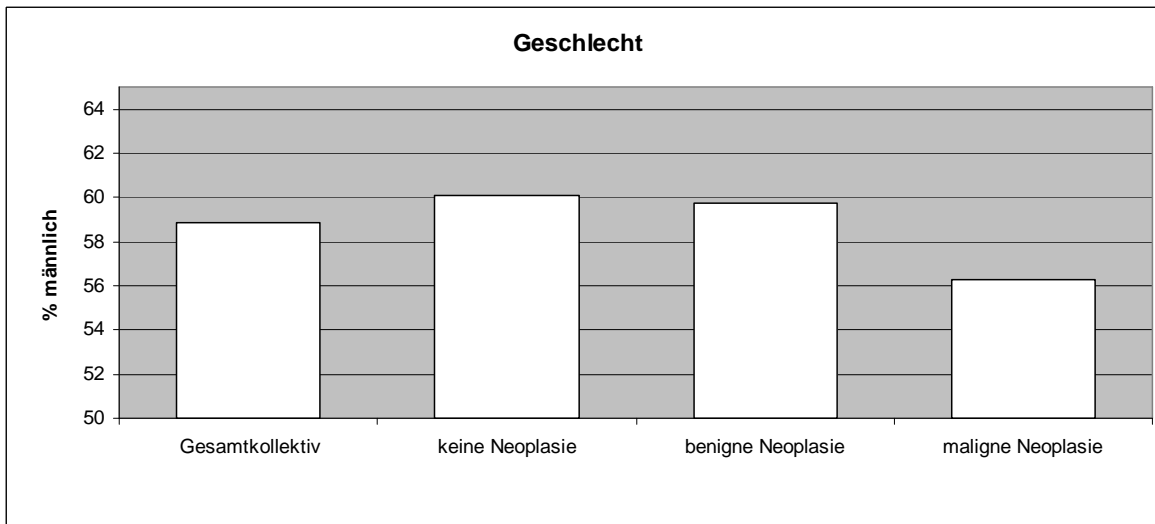


Abbildung 6: Männliche Patienten der Untergruppen, %

In allen Untergruppen des MEPHISTO-Kollektivs lag in der Geschlechterverteilung der Anteil an Männern höher als der an Frauen. Am stärksten ausgeprägt zeigte sich dieser Trend in der Gruppe der Patienten ohne Neoplasie (siehe Abb. 6 und Tab. 17). Der Anteil der Patientinnen lag in der Gruppe der malignen Neoplasien am höchsten, wobei keine statistische Signifikanz im Vergleich zu Patienten ohne Malignom erreicht werden konnte ($p = 0,751$) (siehe auch Tab. 26).

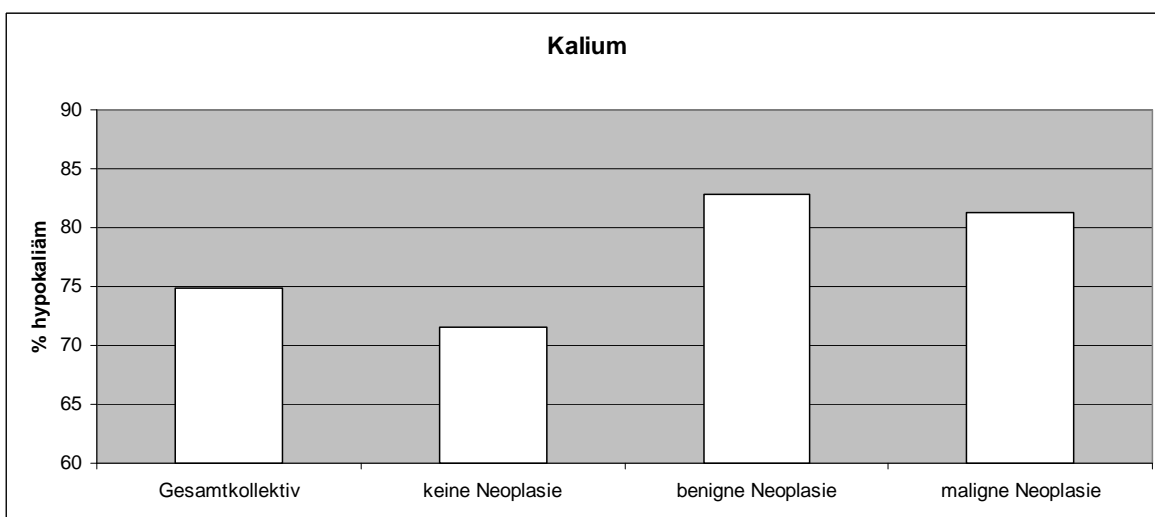


Abbildung 7: Kaliumstatus der Untergruppen, %

In allen Untergruppen lag der Anteil an bei Erstdiagnose des Conn-Syndroms hypokaliämischen Patienten über 70 %. Unter Patienten mit Neoplasie, insbesondere

benigner Neoplasie, zeigte dieser Anteil mit bis zu 83 % deutlich höher. Den niedrigsten Anteil an Hypokaliämien wiesen Patienten ohne Neoplasie auf (siehe Tab. 17 und Abb. 7). Signifikante Unterschiede im Vergleich der Patienten mit Malignom gegenüber Patienten ohne Malignom ließen sich nicht nachweisen ($p = 0,543$) (siehe Tab. 26).

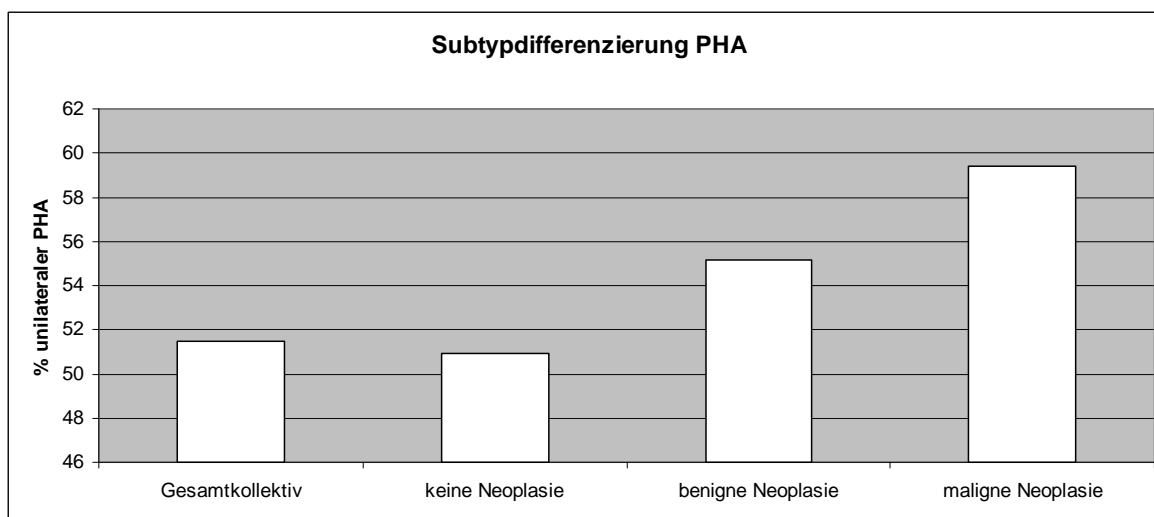


Abbildung 8: Subtyppdifferenzierung des PHA im Vergleich der Untergruppen, %

In keiner Untergruppe überwogen die bilateralen Hyperplasien. Während in der Gruppe ohne Neoplasie nur knapp über die Hälfte der Patienten den unilateralen Subtyp des Conn-Syndroms aufwies, waren die meisten Adenome mit fast 60 % unter den Malignompatienten zu finden (siehe Tab. 17 und Abb. 8). Mit $p = 0,654$ blieb die Abweichung zwischen Patienten mit und ohne Malignom jedoch ohne statistische Signifikanz (siehe Tab. 26). Zu berücksichtigen ist jedoch auch der hohe Anteil fehlender Angaben in dieser Kategorie (siehe Tab. 17).

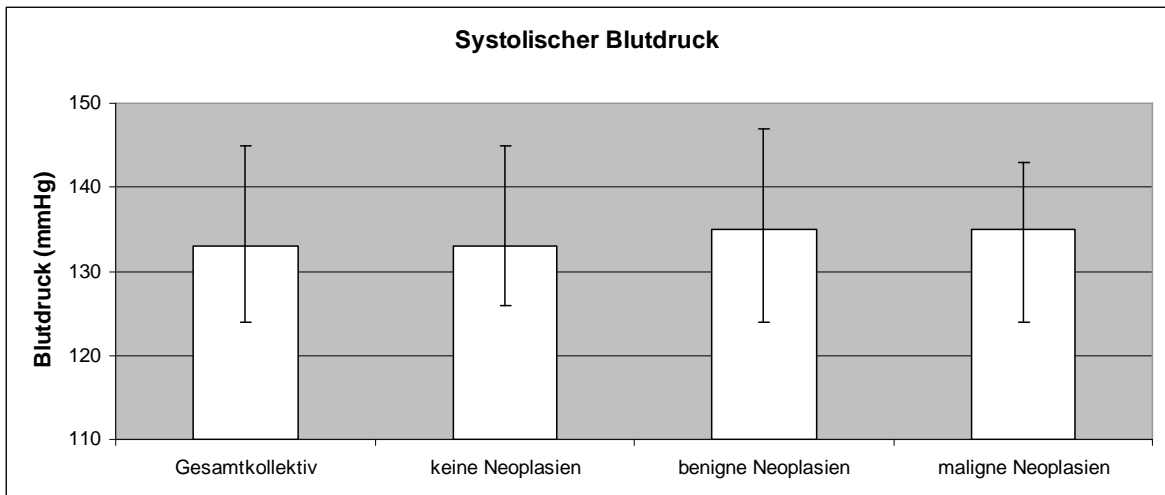


Abbildung 9: Systol. Blutdruck bei Visit 1 nach Untergruppen, Median mit 1. und 3. Quartile

Im Vergleich der Ergebnisse der Langzeitblutdruckmessung zeigten sich im Median keine auffallenden Differenzen, auch im statistischen Vergleich der systolischen Blutdruckwerte von Patienten mit und ohne Malignom wurde keine Signifikanz nachgewiesen ($p = 0,873$) (siehe. Abb. 9, Tab. 17 und Tab. 26). Unter Patienten mit maligner Neoplasie waren mit einer Differenz von fast 20 % deutlich häufiger Non-Dipper zu finden als unter Patienten ohne Neoplasie. Zu beachten ist jedoch, dass bei einem Viertel der Patienten ohne Neoplasie keine Angaben zur Langzeitblutdruckmessung vorlagen (siehe Tab. 17).

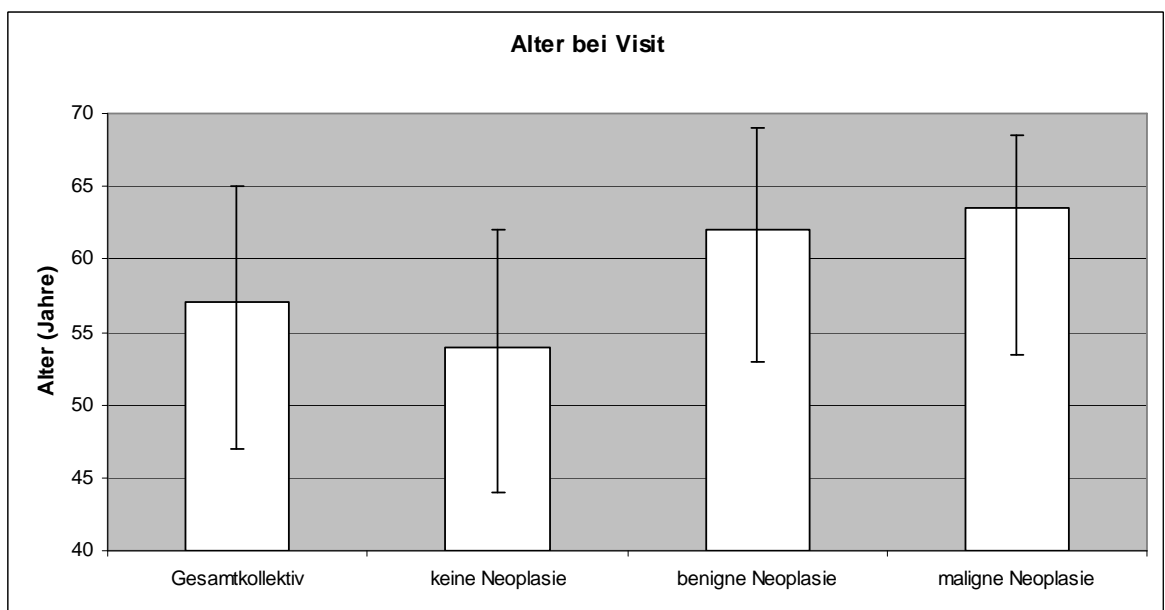


Abbildung 10: Alter der Patienten bei Visit nach Untergruppen, Median mit 1. und 3. Quartile

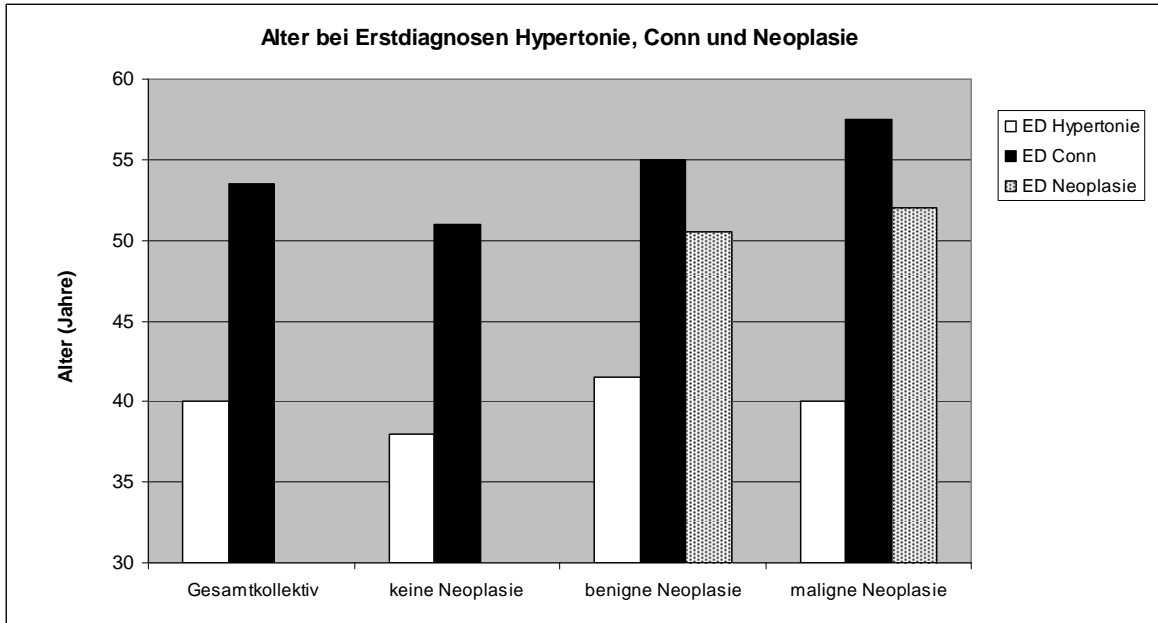


Abbildung 11: Alter bei ED Hypertonie, ED Conn und ED Neoplasie im Vergleich, Median

Die Untergruppen des Kollektivs unterschieden sich im Alter bei Visit 1 ($p < 0,001$), wie auch im Alter bei ED arterielle Hypertonie ($p = 0,003$) und im Alter bei ED Conn-Syndrom ($p < 0,001$) signifikant voneinander (siehe Tab. 17 und Abb. 11). Das mediane Alter bei Visit 1 lag bei Patienten ohne Malignom signifikant niedriger ($p = 0,004$) als bei Patienten mit maligner Neoplasie, die mit im Median 64 Jahren zum Zeitpunkt der Visit die älteste Patientengruppe darstellten (siehe Abb. 10, Tab. 17 und Tab. 26). Obwohl die Malignompatienten früher an arterieller Hypertonie erkrankt waren als Patienten mit benigner Neoplasie, wurde die Diagnose des primären Hyperaldosteronismus in dieser Gruppe später im Leben gestellt. Patienten ohne Neoplasie erhielten die Diagnosen Hypertonie und primärer Hyperaldosteronismus häufiger gleichzeitig als Patienten, die an einer Neoplasie erkrankt waren. Patienten mit Malignom erhielten beide Diagnosen nie innerhalb des gleichen Jahres (siehe Tab. 17 und Abb. 11).

	Neoplasie gesamt	benigne Neoplasie	maligne Neoplasie
Alter (Jahre), Median	50 (IQR 39-61)	51 (IQR 39-60)	56 (IQR 44-66)
Keine Angabe, % (n)	35,8 (43)	42,5 (37)	6,3 (2)

Tabelle 18: Alter bei ED Neoplasie

Auch bei Erstdiagnose der Neoplasie waren die im Median ältesten Patienten die Malignompatienten. Leider waren bei über 35 % der Patienten keine Angabe zum Alter bei ED Neoplasie verfügbar (siehe Tab. 18 und Abb. 11).

3.1.6.2 Endokrinologische Laborparameter

Bezüglich der Aldosteron- und Reninspiegel, sowie des ARQ wurden bei Patienten ohne Neoplasie im Median ähnliche bzw. nur gering niedrigere Werte als bei Patienten mit benigner Neoplasie gemessen, signifikante Unterschiede ergaben sich nicht (siehe Tab. 17 und Abb. 12 bis Abb. 14).

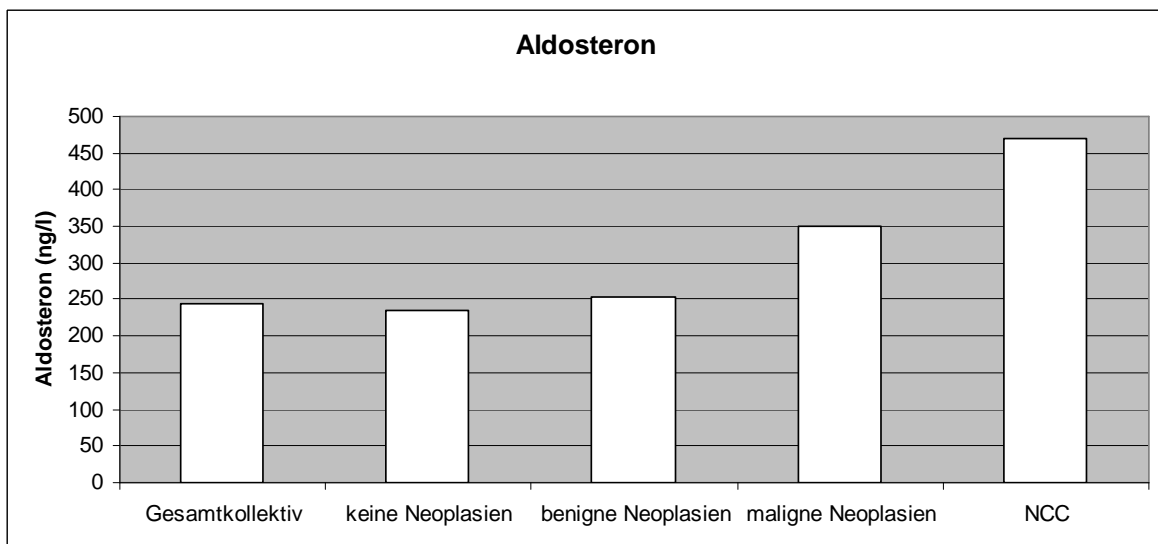


Abbildung 12: Aldosteron im Vergleich der Untergruppen, Median

Malignompatienten erreichten im Median die höchsten Aldosteronspiegel aller Untergruppen mit 350 ng/l und wiesen im Vergleich zu Patienten ohne Malignom signifikant höhere Werte auf ($p = 0,009$) (siehe. Abb. 12, Tab. 17 und Tab. 26).

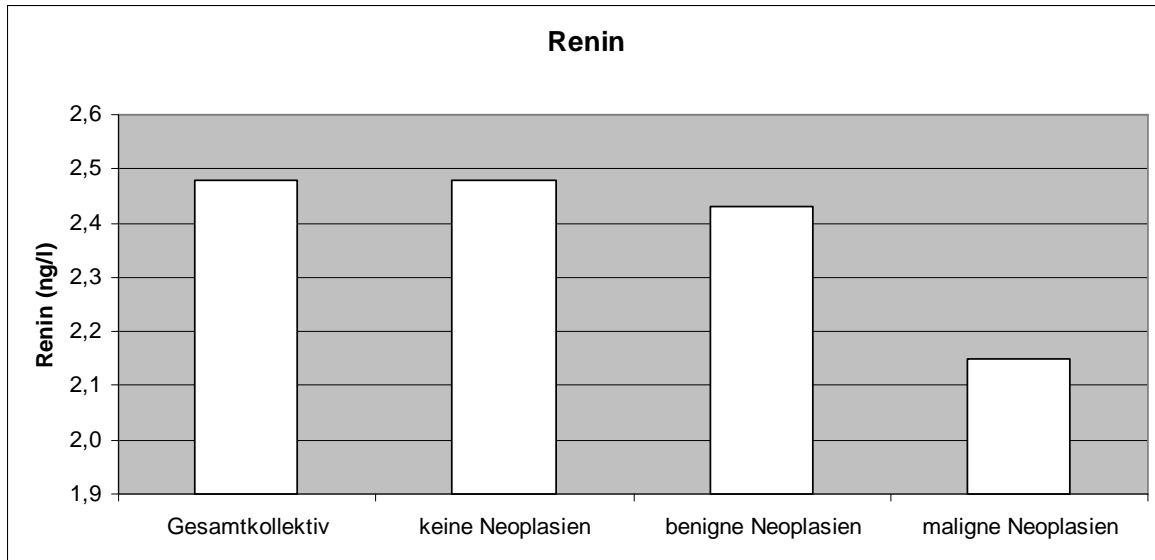


Abbildung 13: Renin im Vergleich der Untergruppen, Median

Wie bei erhöhtem Aldosteronspiegel zu erwarten, wiesen Patienten mit maligner Neoplasie die niedrigsten Reninspiegel auf. Signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen konnten jedoch nicht nachgewiesen werden (siehe Abb. 13, Tab. 17 und Tab. 26).

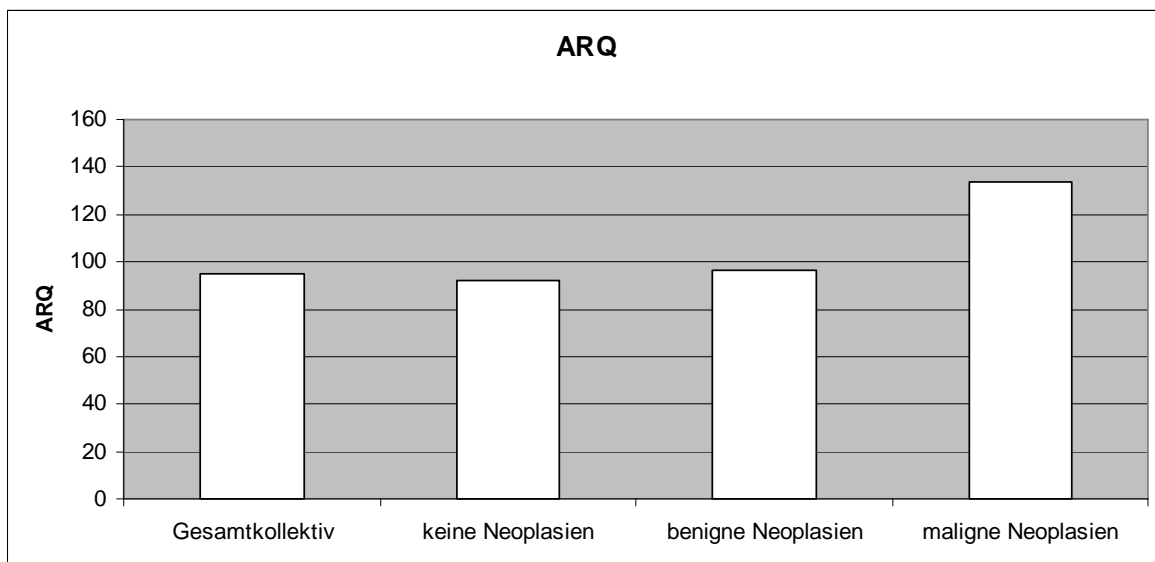


Abbildung 14: ARQ im Vergleich der Untergruppen, Median

Entsprechend der Aldosteron- und Reninspiegel wurden bei Malignompatienten die höchsten Aldosteron-Renin-Quotienten erreicht, eine statistische Signifikanz lies sich jedoch nicht aufzeigen (siehe Abb. 14, Tab. 17 und Tab. 26).

3.1.6.3 Stoffwechsel

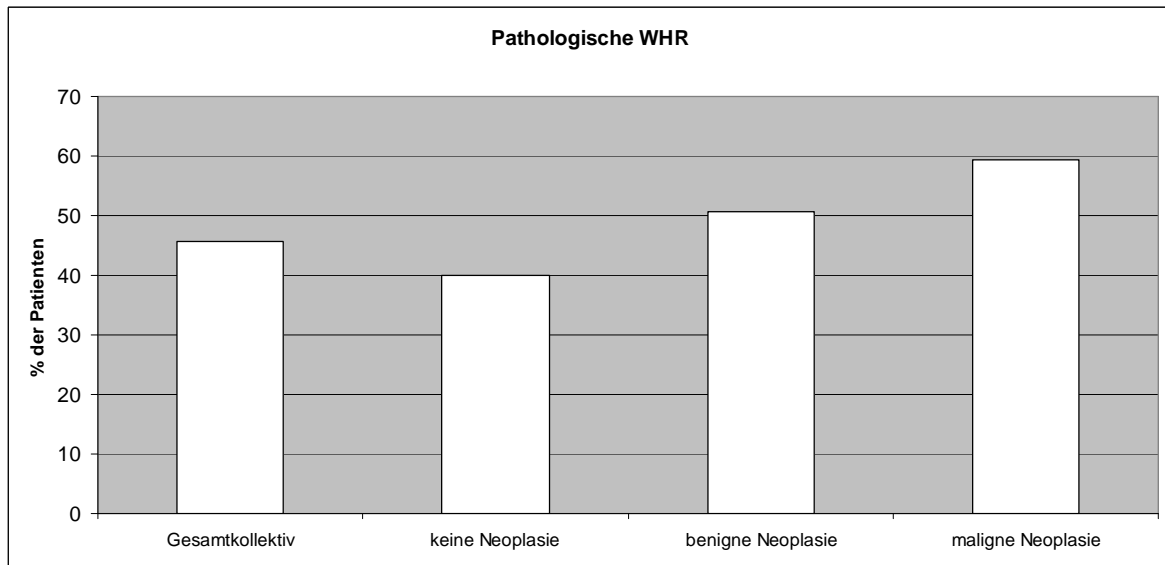


Abbildung 15: Anteil der Patienten mit pathologischer WHR, %

Eine pathologische Waist-to-Hip-Ratio wiesen jeweils über die Hälfte der Patienten mit benigner und maligner Neoplasie, aber nur etwa 40 % der Patienten ohne Neoplasie auf. Patienten mit Malignom zeigten geschlechtsspezifisch am häufigsten eine pathologische Fettverteilung mit einem Anteil von fast 60 %. Bei Betrachtung des Medians ließen sich bei der WHR keinerlei Unterschiede nachweisen ($p = 0,942$). Jedoch war auch hier bei Patienten ohne Neoplasie die Messung viel seltener als bei Patienten mit Neoplasie durchgeführt worden (siehe Abb. 15, Tab. 17 und Tab. 26).

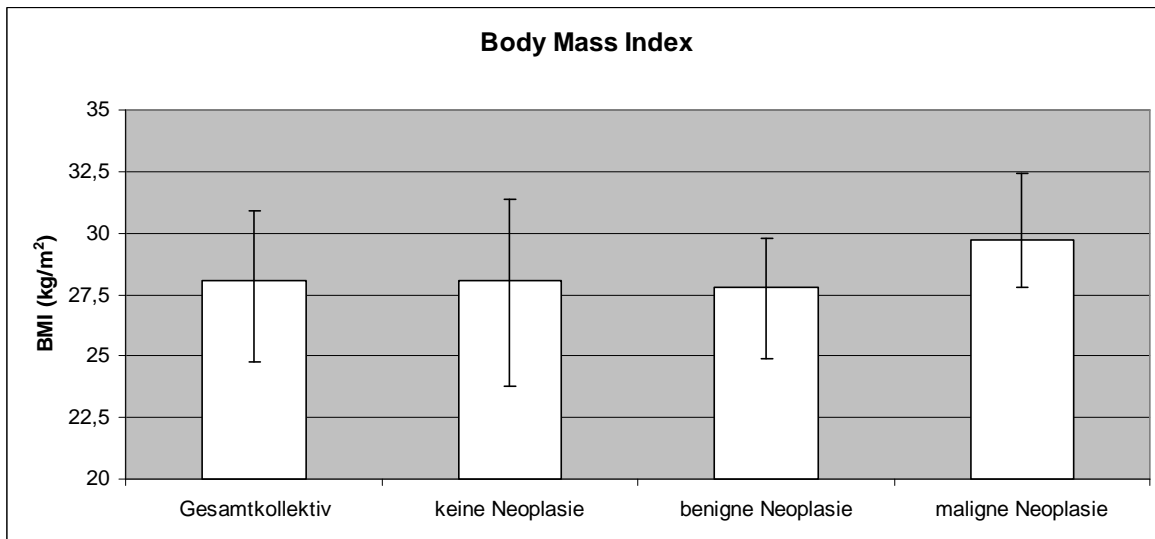


Abbildung 16: BMI im Vergleich der Untergruppen, Median mit 1. und 3. Quartile

Der mediane BMI unterschied sich zwischen den verschiedenen Untergruppen - abgesehen von einem im Vergleich leicht höheren BMI in der Gruppe der Malignompatienten - kaum (29,7 kg/m² bei Malignompatienten vs. 27,8 kg/m² bei Patienten mit benigner Neubildung) (siehe Abb. 16).

Ein anderes Bild ergab sich jedoch bei Betrachtung der Cut-off-Werte: Während der Anteil Übergewichtiger unter Patienten ohne Neoplasie bei knapp unter 70 % lag, waren über 90 % der Patienten mit Malignom übergewichtig (siehe Tab. 17).

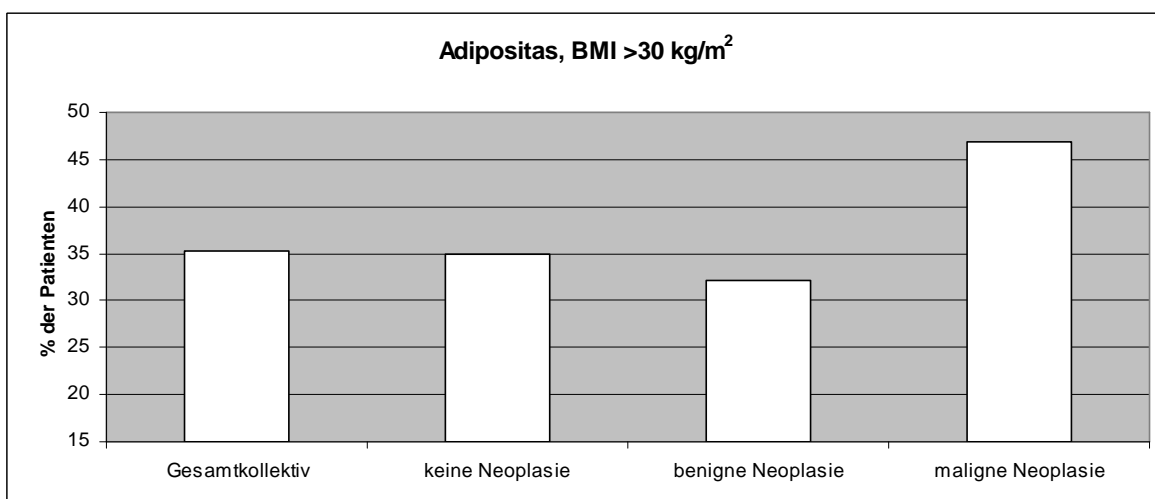


Abbildung 17: Anteil der Patienten mit Adipositas, %

Fast 47 % der Patienten mit maligner Neoplasie waren definitionsgemäß sogar adipös mit einem BMI > 30 kg/m². In keiner der anderen Untergruppen lag dieser Anteil so hoch (siehe Abb. 17 und Tab. 17).

3.1.6.4 Genussmittel

	Gesamt kollektiv	keine Neoplasien	benigne Neoplasien	maligne Neoplasien
	% (n)			
Nicht-Raucher	72,8 (246)	70,9 (153)	79,3 (69)	78,1 (25)
Raucher	14,8 (50)	14,7 (32)	13,8 (12)	18,8 (6)
Raucherstatus unbekannt	12,4 (42)	15,1 (33)	6,9 (6)	3,1 (1)
niemals geraucht	40,2 (136)	37,2 (81)	49,4 (43)	34,4 (11)
Ex-Raucher	42,6 (144)	43,6 (95)	39,1 (34)	59,4 (19)
früherer Raucherstatus unbekannt	17,2 (58)	19,3 (42)	11,5 (10)	6,3 (2)

Tabelle 19: Raucheranamnese der Untergruppen

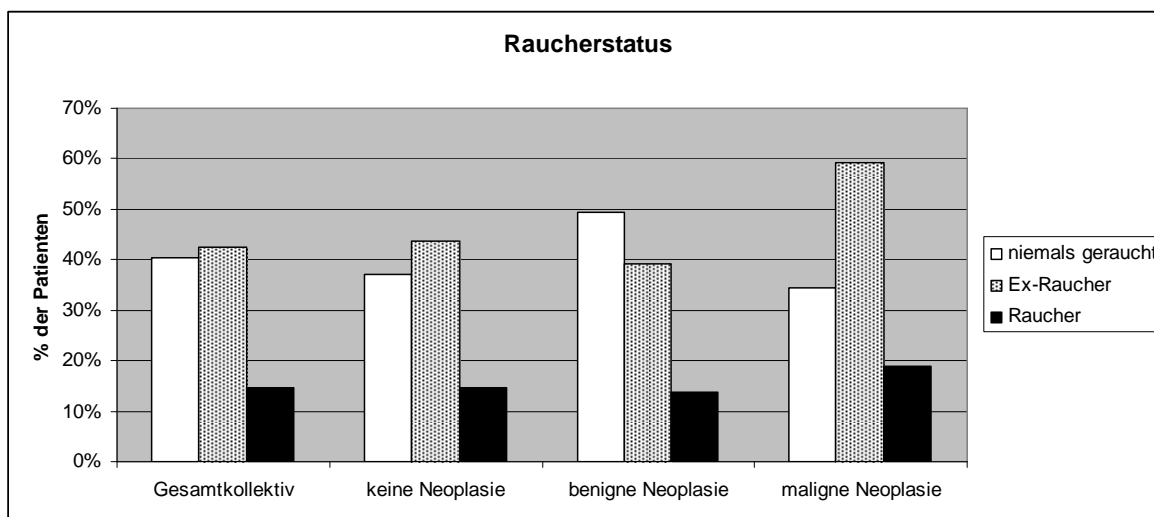


Abbildung 18: aktuelle Raucheranamnese der Untergruppen, %

Patienten mit Malignom waren häufiger Raucher und deutlich häufiger Ex-Raucher als Patienten der anderen Untergruppen. So hatten sich während ihres bisherigen Lebens 78,2 % der Malignompatienten der Noxe Nikotin ausgesetzt, wobei nur bei insgesamt 52,9 % der Patienten mit benigner Neoplasie eine

entsprechende Anamnese gefunden wurde (siehe Tab. 19 und Abb. 18). Eine Signifikanz im Raucherstatus zwischen Patienten mit maligner Neubildung und Patienten ohne Malignom zeigte sich nicht ($p = 0,699$) (siehe Tab. 26). In der Analyse des Ausmaßes des Nikotinkonsums ergaben sich für Patienten ohne Neoplasie durchschnittlich 9,1 py, wohingegen Patienten mit Malignom bei im Mittel 11,7 py über einen stärkeren Nikotinabusus berichteten.

	Gesamt kollektiv	keine Neoplasien	benigne Neoplasien	maligne Neoplasien
	% (n)			
nie	17,5 (59)	18,3 (40)	13,8 (12)	25,0 (8)
seltener	56,5 (191)	52,8 (115)	62,1 (54)	59,4 (19)
oft	10,7 (36)	10,1 (22)	14,9 (13)	9,4 (3)
exzessiv	1,2 (4)	1,4 (3)	1,1 (1)	3,1 (1)
keine Angabe	14,2 (48)	17,4 (38)	8,0 (7)	3,1 (1)

Tabelle 20: Alkoholkonsum im Vergleich der Untergruppen

Patienten mit benigner Neoplasie gaben seltener Alkoholkarenz und häufiger seltenen oder häufigen Alkoholkonsum an als Patienten mit Malignom. Malignompatienten wiesen neben der höchsten Rate an Alkoholkarenz auch die höchste Rate an exzessivem Alkoholkonsum auf. Fehlende Angaben zum Alkoholkonsum fanden sich häufiger in der Gruppe der Patienten ohne Neoplasie als in den Gruppen der Patienten mit Neoplasie (siehe Tab. 20).

3.2 Endokrine Neoplasien

Im MEPHISTO-Kollektiv fanden sich insgesamt 36 Patienten mit benigner endokriner Neoplasie, einem Anteil von 37,1 % der benignen Neoplasien entsprechend.

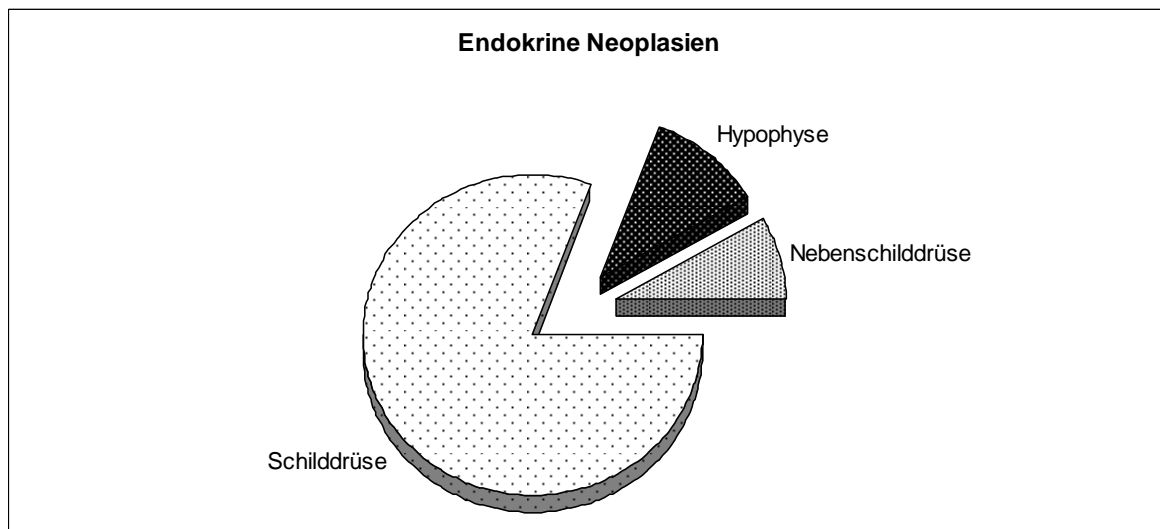


Abbildung 19: Spezifikation der endokrinen Neoplasien

Vier Patienten waren an einer Neoplasie der Hypophyse, drei an einer Neubildung der Nebenschilddrüse und 29 an einer benignen Neoplasie der Schilddrüse erkrankt (siehe Abb. 19). Unter den benignen endokrinen Neoplasien fand sich der höchste Frauenanteil aller Untergruppen mit 55,6 %. Hinsichtlich Alter bei Visit, Alter bei Erstdiagnose von Hypertonie und Conn-Syndrom, sowie Alter bei Erstdiagnose der Neoplasie zeigten sich keine Unterschiede zu Patienten mit benigner Neoplasie aller Entitäten. Mit einem Anteil von 83,3 % waren auffallend viele der Patienten mit benigner endokriner Neoplasie (n = 30) bei Erstdiagnose des primären Hyperaldosteronismus hypokaliäm, bei nur 50 % der Patienten (n = 18) war der unilaterale Typ des Conn-Syndroms diagnostiziert worden.

Bei 28 der 36 Patienten war der Aldosteron-Renin-Quotient berechenbar. Bei einem medianen Aldosteronspiegel von 249,6 ng/l (IQR 129,8-372,3 ng/l) lag der gemessene Reninwert im Median bei nur 1,7 ng/l (IQR 1,0-5,4 ng/l). Der hieraus berechnete mediane ARQ von 138,9 (IQR 39,0-223,4) entspricht in der Höhe dem ARQ des Kollektivs der Patienten mit maligner Neoplasie. Für diesen auffallend

hohen Wert ist allerdings nicht wie bei den Malignompatienten der Aldosteronexzess, sondern das deutlich supprimierte Renin verantwortlich. Bezüglich der gemessenen Blutdruckwerte und des BMI ergaben sich keine Differenzen zur Patientengruppe der übrigen benignen Neoplasien. 58,3 % der Patienten mit benigner endokriner Neoplasie (n = 21) wiesen eine geschlechtsspezifisch pathologische WHR auf, einer ähnlich erhöhten Rate wie unter Malignompatienten entsprechend.

Im Vergleich der Untergruppen waren Patienten mit benigner endokriner Neoplasie deutlich seltener Ex-Raucher (30,6 %, n = 11) als die übrigen Untergruppen und wiesen den höchsten Anteil der Personen auf, die niemals in ihrem Leben geraucht hatten (58,3 %, n = 21). Ebenso wie die Malignompatienten berichteten Patienten mit benigner endokriner Neoplasie über eine hohe Rate an einerseits Alkoholkarenz mit 25 % (n = 9) und andererseits exzessivem Alkoholkonsum mit 2,8 % (n = 1).

3.2.1 Nebenschilddrüse

Die drei benignen endokrinen Neoplasien der Nebenschilddrüse ließen sich als Adenom der Nebenschilddrüse oder Hyperparathyreoidismus charakterisieren. Aufgrund der geringen Patientenzahl konnten innerhalb dieser Gruppe keine validen Berechnungen durchgeführt werden.

3.2.2 Hypophyse

Unter den Neoplasien der Hypophyse fanden sich drei Prolaktinome und ein endokrin inaktives Adenom. Auch innerhalb dieser Gruppe wurde aufgrund der geringen Patientenzahl auf eine weitere statistische Analyse verzichtet.

3.2.3 Schilddrüse

Die 29 benignen Neoplasien der Schilddrüsen wurden überwiegend als Struma nodosa beschrieben, seltener fanden sich unifokale Autonomien oder Adenome der Schilddrüse. Im Vergleich der Untergruppen des MEPHISTO-Kollektivs lag der Anteil an Männern unter Patienten mit benigner Neoplasie der Schilddrüse mit nur 37,9 % am niedrigsten. Bei Erstdiagnose des Conn-Syndroms hatten 86,2 % der Patienten (n = 25) laborchemisch eine Hypokaliämie aufgewiesen. Nur bei 48,3 % der Patienten (n = 14) war ein unilaterales Conn-Syndrom diagnostiziert worden. Die Altersverteilung in der Gruppe der Patienten mit Neoplasie der Schilddrüse, wie auch die Blutdruckeinstellung und die Auswertung der laborchemischen endokrinologischen Daten ergaben keine auffallenden Abweichungen zum Kollektiv der Patienten mit benigner endokriner Neoplasie. Vier der Patienten mit Schilddrüsenneubildung waren an einer weiteren benignen Neoplasie, sowie jeweils ein Patient an einer weiteren malignen Neoplasie und einer Neoplasie unbekannter Dignität erkrankt. Bei Erstdiagnose der thyroidalen Neubildung lag das mediane Alter der Patienten bei nur 46 Jahren (IQR 37-55,3 Jahre), einem frühen Erkrankungsalter entsprechend. Auffällig unter den Patienten mit benigner Schilddrüsenneoplasie waren vor allem die Fettverteilungsstörungen bei im Vergleich zu den übrigen Untergruppen nicht erkennbar verändertem BMI. Mit einem deutlich erhöhten Anteil von 65,5 % wiesen 19 der Patienten eine pathologische WHR auf. Übergewichtig waren 79,3 % der Patienten. Es wurde ein hoher Anteil an Rauchern (n = 5, 17,2 %) und ein im Vergleich eher niedriger Anteil an ehemaligen Rauchern (n = 10, 34,5 %) innerhalb der Patienten mit benigner Neoplasie der Schilddrüse ermittelt. Abweichungen beim Alkoholkonsum dieser Gruppe konnten nicht gezeigt werden.

3.3 Maligne Neoplasien in MEPHISTO und SHIP

3.3.1 Risikofaktoren und Malignome im Vergleich mit der Kontrollgruppe

Im 1:1 Matching der 335 essentiellen Hypertoniker aus dem SHIP-Kollektiv mit den 335 MEPHISTO-Patienten nach Alter bei Visit und Geschlecht ergab sich ein

Frauenanteil von 40,9 % (n = 137) und ein medianes Alter von 57 Jahren (IQR 47-65 Jahre).

	MEPHISTO	SHIP-1	p-Wert
BMI			
in kg/m ² , Median (IQR)	28,1 (25,3-31,4)	28,5 (26,0-31,7)	0,27
nach Kategorien			n (%)
BMI < 25 kg/m ²	77 (23,7)	59 (17,6)	
BMI 25-29 kg/m ²	129 (39,7)	146 (43,6)	
BMI ≥ 30 kg/m ²	119 (36,6)	130 (38,8)	
keine Angabe	10 (3,1)	0	
Raucherstatus			n (%)
Nicht-Raucher	133 (39,7)	133 (39,7)	
Raucher	50 (14,9)	72 (21,5)	
ehemalige Raucher	103 (30,8)	130 (38,8)	
keine Angabe	49 (14,6)	0	
Malignom			n (%)
	32 (9,6)	20 (6,0)	0,08

Tabelle 21: 1:1 Matching SHIP-1 mit MEPHISTO

Eine statistische Signifikanz zwischen den verglichenen Kollektiven konnte weder für den BMI, noch für den Raucherstatus festgestellt werden. Aus dem MEPHISTO-Kollektiv konnten zehn Patienten aufgrund fehlender Angaben zum BMI und 49 Patienten bei fehlender Raucheranamnese nicht berücksichtigt werden (siehe Tab. 21).

Unter den PHA-Patienten lag die Malignom-Prävalenz mit 32 Krankheitsfällen deutlich höher als unter den essentiellen Hypertonikern des SHIP-Kollektivs mit nur 20 malignen Neoplasien (siehe Tab. 21), wobei sich hier lediglich eine Tendenz hin zur Signifikanz mit $p = 0,08$ zeigte. Das relative Risiko an einem Malignom zu erkranken lag für Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus in Relation zu essentiellen Hypertonikern bei 1,60 (95 % KI: 0,93-2,74).

Lokalisation des Malignoms	MEPHISTO (PHA-Patienten)		SHIP (essentielle Hypertoniker)	
	n	% der Malignome	n	% der Malignome
Lunge	2	5	1	5
Brust	3	8	3	15
Darm	2	5	2	10
Prostata	6	15	4	20
endokrine Organe	3	8	1	5
Haut	8	21	4	20
weibliches Genitale	3	8	1	5
Niere	5	13	0	-
Hirn	1	3	0	-
Leukämie	2	5	1	5
andere	4	10	3	15
gesamt	39		20	

Tabelle 22: Malignome in MEPHISTO und SHIP im Vergleich

Die genaue Aufstellung der Malignome unter den Patienten des MEPHISTO-Kollektivs und den Probanden des SHIP-Kollektivs zeigte eine Häufung der Malignome bei Conn-Patienten in den Organen Haut, Prostata und Niere, wohingegen unter den essentiellen Hypertonikern vor allem Haut, Prostata und Brustdrüsen betroffen waren (siehe Tab. 22).

Unter den essentiellen Hypertonikern fand sich kein einziger Fall eines Nierenzellkarzinoms, während diese Entität unter Patienten mit PHA die dritthäufigste Malignomart mit 13 % der malignen Neoplasien (n = 5) darstellte (siehe Tab. 22). Im gesamten SHIP-1-Kollektiv mit 3.300 Probanden waren insgesamt nur sieben Nierenzellkarzinome aufgetreten. Auch Schilddrüsenkarzinome schienen in der Population der Patienten mit Conn-Syndrom eine höhere Prävalenz zu besitzen. Drei Schilddrüsenkarzinomen im MEPHISTO-Kollektiv stand lediglich ein einziger Tumor dieser Entität in der gematchten Gruppe der essentiellen Hypertoniker gegenüber (siehe Tab. 22). Insgesamt drei Schilddrüsenkarzinome waren im Gesamtkollektiv der 3.300 SHIP-Probanden aufgetreten.

	Gesamt (n = 335)	Probanden ohne Malignom (n = 315)	Probanden mit Malignom (n = 20)
Kein Diabetes	302 (90,2%)	287 (91,1%)	15 (75,0%)
Typ 1 Diabetes	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Typ 2 Diabetes	33 (9,9%)	28 (8,9%)	5 (25,0%)

Tabelle 23: Diabetes im SHIP-Kollektiv

Von Seiten der Universität Greifswald wurde zudem für das SHIP-Kollektiv eine genaue Auswertung der Teilnehmer bezüglich einer Erkrankung an Diabetes mellitus vorgenommen. Hierbei zeigte sich, dass Probanden mit maligner Krebserkrankung deutlich häufiger als Probanden ohne Malignom (25 % vs. 9 %) an einem Typ 2 Diabetes erkrankt waren. Ein Typ 1 Diabetes hatte bei keinem Patienten vorgelegen (siehe Tab. 23). Auch unter den Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus war der Diabetes mellitus Typ 2 bei Patienten mit Malignom (33 %) häufiger als bei Patienten ohne maligne Erkrankung (23 %) aufgetreten.

Ergebnisse des 1:1 Matching der Männer

Männer	MEPHISTO	SHIP-1	p-Wert
BMI			
(kg/m ²), Median	29,1	28,8	0,62
Raucherstatus n (%)			< 0,01*
Nicht-Raucher	68 (34,3)	51 (25,8)	
Raucher	23 (11,6)	40 (20,2)	
ehemalige Raucher	76 (38,4)	107 (54,0)	
keine Angabe	31 (15,7)	0 (0)	
Malignome n (%)			0,35
	18 (9,1)	13 (6,6)	

Tabelle 24: 1:1 Matching der Männer

In der Gruppe der Männer (n = 198) mit einem Altersmedian von 60 Jahren waren MEPHISTO-Patienten, gemessen am BMI, geringfügig dicker als die essentiellen

Hypertoniker der Kontrollgruppe. Unter den Patienten im SHIP-Kollektiv waren signifikant mehr aktive und ehemalige Raucher zu finden als unter den MEPHISTO-Patienten ($p < 0,01$). Es ist jedoch zu beachten, dass im MEPHISTO-Kollektiv Angaben teilweise fehlten und zum BMI nur die Daten von 192, zum Raucherstatus nur die Daten von 167 Männern ausgewertet werden konnten. Unter den männlichen SHIP-Patienten lag der Malignomanteil, trotz des höheren Raucheranteils, mit 13 Erkrankungsfällen niedriger als unter den PHA-Patienten mit 18 malignen Neoplasien (siehe Tab. 24).

Ergebnisse des 1:1 Matching der Frauen

Frauen	MEPHISTO	SHIP-1	p-Wert
BMI			
(kg/m ²), Median	26,8	28,2	0,03 *
Raucherstatus n (%)			0,48
Nicht-Raucher	65 (47,4)	82 (59,9)	
Raucher	27 (19,7)	32 (23,4)	
ehemalige Raucher	27 (19,7)	23 (16,8)	
keine Angabe	18 (13,1)	0 (0)	
Malignome n (%)			0,11
	14 (10,2)	7 (5,1)	

Tabelle 25: 1:1 Matching der Frauen

In der Gruppe der 137 gematchten Frauen lag das mediane Alter bei 52 Jahren. Patientinnen mit Conn-Syndrom waren im Hinblick auf den BMI signifikant schlanker als die essentiellen Hypertonikerinnen ($p = 0,03$). Im SHIP-Kollektiv fand sich neben einer höheren Rate an Raucherinnen auch eine höhere Rate an Nicht-Raucherinnen als im MEPHISTO-Kollektiv. Auch hier wurden aufgrund fehlender Angaben im MEPHISTO-Kollektiv vier Patientinnen beim BMI und 18 beim Raucherstatus aus den statistischen Berechnungen ausgeschlossen. Malignome traten unter den Patientinnen mit Conn-Syndrom mit 14 Fällen doppelt so häufig wie bei essentiellen Hypertonikerinnen ($n = 7$) auf (siehe Tab. 25).

3.3.2 Charakterisierung der MEPHISTO-Patienten mit maligner Neoplasie

	Patienten ohne Malignom	Malignom-Patienten	p-Wert
männliches Geschlecht, %	59,2	56,3	0,751
Hypokaliämie, %	74,2	81,3	0,543
Unilateraler Subtyp, %	50,7	59,4	0,654
Systolischer Blutdruck, Median, mmHg	133	135	0,873
Alter bei Visit, Median, Jahre	56,5	63,5	0,004 *
Alter ED Hypertonie, Median, Jahre	39,5	40,0	0,432
Alter ED Conn, Median, Jahre	53,0	57,5	0,180
Aldosteron, Median, ng/l	308,6	394,0	0,009 *
Renin, Median, ng/l	16,8	4,5	0,753
ARQ, Median	145,9	210,2	0,184
WHR	0,96	0,96	0,832
BMI, (kg/m ²)	27,9	29,7	0,167
Raucher, %	27,6	39,1	0,699

Tabelle 26: Vergleich der Patienten ohne maligne Neoplasie zu Patienten mit Malignom im Kollektiv der MEPHISTO-Studie

Im MEPHISTO-Kollektiv erfolgte zur genaueren Untersuchung der Patienten mit maligner Neoplasie ein direkter statistischer Vergleich mit allen Patienten ohne Malignom. Hierbei fiel mit 43,8 % ein erhöhter Anteil an Frauen unter den Malignompatienten auf. Patienten mit maligner Erkrankung waren mit 81,3 % häufiger hypokaliäm bei Diagnosestellung des PHA und wiesen mit 59,4 % den höchsten Anteil des unilateralen Subtypes auf. Allerdings handelte es sich bei diesen Auffälligkeiten lediglich um Tendenzen, eine statistische Signifikanz konnte nicht nachgewiesen werden. Auch in der Langzeitblutdruckmessung ergaben sich im Hinblick auf die Einstellung der arteriellen Hypertonie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen. In keiner anderen Untergruppe lag der Anteil an Patienten mit Non-Dipper-Status jedoch so hoch wie unter den Malignompatienten. Zudem waren Malignompatienten bei Visit, wie auch bei Erstdiagnose des Conn-Syndroms im Vergleich die Ältesten. Eine Signifikanz

ergab sich jedoch mit $p = 0,004$ nur für das Alter bei Visit von Patienten mit Malignom gegenüber Patienten ohne maligne Neoplasie (siehe Tab. 26, sowie Abb. 6 bis Abb. 11).

	Patienten ohne maligne Neoplasie		Patienten mit maligner Neoplasie		p- Wert
	Aldosteron (ng/l)	n	Aldosteron (ng/l)	n	
MEPHISTO-Patienten	239.2 (153.4 - 379.6)	272	350,0 (244.5 - 509.5)	29	0.009 *
SHIP Kontrollgruppe	42.0 (28.0 - 65.0)	315	56.5 (32.5 - 71,0)	20	0.17

Tabelle 27: Aldosteronkonzentration verschiedener Patienten- bzw. Probanden-Gruppen Median mit 1. und 3.Quartile, Aldosteronkonzentration (ng/l)

Die Aldosteronspiegel zeigten sich im MEPHISTO-Kollektiv signifikant höher unter Patienten mit maligner Neoplasie als unter Patienten ohne Neoplasie ($p = 0,009$), wohingegen kein entsprechender signifikanter Zusammenhang in der hypertensiven Kontrollgruppe beobachtet werden konnte (siehe Tab. 27). Im Kollektiv der Conn-Patienten waren bei 10 % ($n = 31$) der Patienten ohne Neoplasie und bei 9 % ($n = 3$) der Malignompatienten keine Angaben zum Aldosteronwert bei Erstdiagnose des PHA gemacht worden. Passend zum erhöhten Aldosteronwert wurden bei den Conn-Patienten mit maligner Krebserkrankung die niedrigsten Renin-Konzentrationen gemessen und die höchsten ARQ-Werte errechnet. Für Renin und ARQ konnte jedoch keine signifikante Differenz zwischen Patienten mit Malignom und Patienten ohne maligne Neoplasie nachgewiesen werden (siehe Tab. 26, sowie Abb. 12 bis Abb. 14).

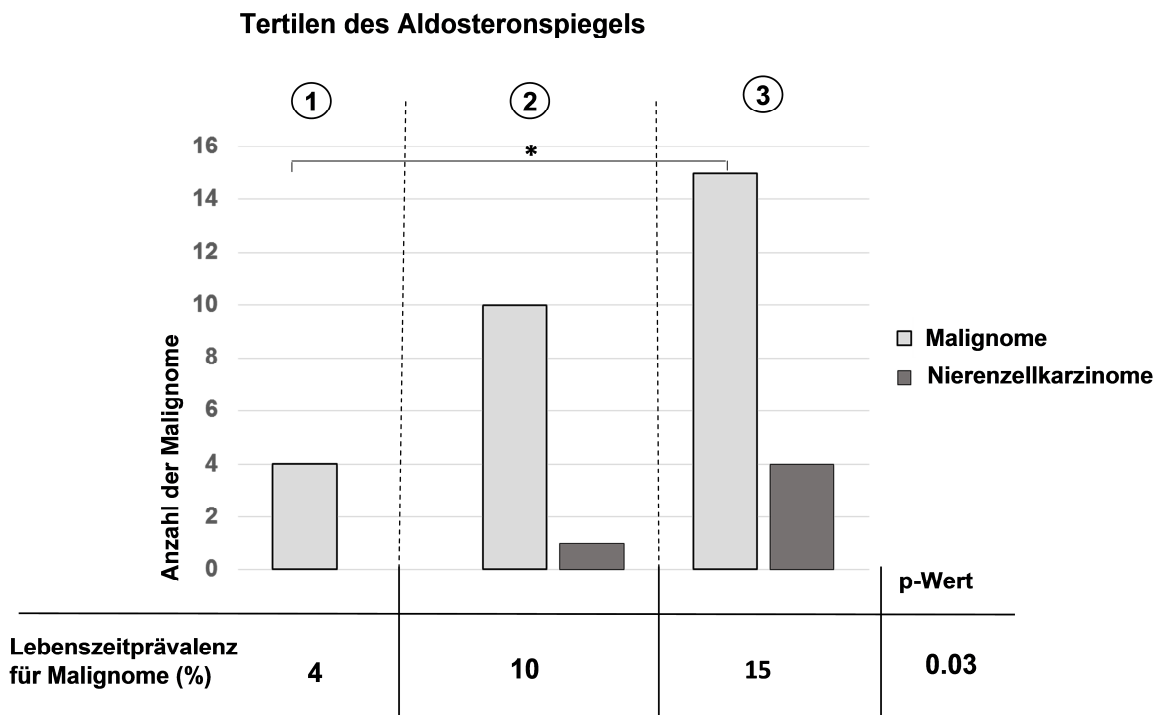


Abbildung 20: Prävalenz maligner Neoplasien und Nierenzellkarzinome nach Tertilen des Aldosteronspiegels bei Erstdiagnose des Conn-Syndroms

Bei der Untersuchung der Lebenszeitprävalenzen für Malignome in Abhängigkeit von der Aldosteronkonzentration im Blut bei Erstdiagnose des PHA konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Aldosteronspiegel und dem Auftreten maligner Neoplasien nachgewiesen werden ($p = 0,03$ zwischen der 1. und 3. Tertile der Aldosteronkonzentration) (siehe Abb. 20).

Auch die Stoffwechselfparameter WHR und BMI zeigten bei Patienten mit maligner Neoplasie am häufigsten pathologische Werte, eine statistische Signifikanz ergab sich jedoch nicht. Die meisten übergewichtigen oder adipösen Personen waren in der Gruppe der Malignompatienten zu finden. Wie vermutet lag auch der Anteil an aktiven und ehemaligen Rauchern unter den Patienten mit Malignom am höchsten, ohne jedoch Signifikanz zu erreichen (siehe Tab. 26, Tab. 19, sowie Abb. 15 bis Abb. 18). Auffällig war zudem, dass Patienten mit maligner Erkrankung nicht nur am häufigsten über Alkoholkarenz, sondern auch gehäuft über exzessiven Alkoholkonsum berichteten (siehe Tab. 20).

Maligne Neoplasien der Schilddrüsen

Im Gegensatz zu den benignen Neoplasien entstammten nur 7,7 % (n = 3) der malignen Neoplasien innerhalb des MEPHISTO-Kollektivs endokrinen Organen, wobei es sich ausschließlich um Schilddrüsenkarzinome handelte. Der Anteil an Männern lag bei 66,7 %. Alle drei Patienten litten am unilateralen Subtyp des Conn-Syndroms, nur ein Patient wies bei Erstdiagnose eine Hypokaliämie auf. Der Erstdiagnose des Hypertonus im medianen Alter von 48 Jahren (IQR 41-55 Jahre) war nach im Median zehn Jahren (IQR 8-10 Jahre) die Diagnose des primären Hyperaldosteronismus mit medianen 58 Jahren (IQR 48-65 Jahre) gefolgt. Auffällig war eine pathologische Stoffwechsellage mit Übergewicht aller drei Patienten bei einem medianen BMI von 28,68 kg/m² und pathologischer WHR bei zwei der Patienten. Mit einem medianen Alter von nur 44 Jahren (IQR 42-57 Jahre) waren alle Patienten bei Erstdiagnose des Schilddrüsenkarzinoms im Vergleich sehr jung. Da alle Malignome in einem frühen Stadium vor Metastasierung diagnostiziert wurden, konnten alle Patienten durch Thyreoidektomie, teils auch kombiniert mit einer Radiojodtherapie, geheilt werden.

3.4 Nierenzellkarzinom

3.4.1 Das Nierenzellkarzinom im Kollektiv der Conn- und MEPHISTO-Patienten

Innerhalb des MEPHISTO-Kollektivs mit 338 am Conn-Syndrom erkrankten Patienten fanden sich bis zum September 2011 fünf Patienten, die an einem Nierenzellkarzinom erkrankt waren. Unter Einbezug aller 1.061 insgesamt erfassten Patienten aus Conn-Register und MEPHISTO-Studie konnten insgesamt 13 Patienten mit Nierenzellkarzinom identifiziert werden. Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf dieses Kollektiv.

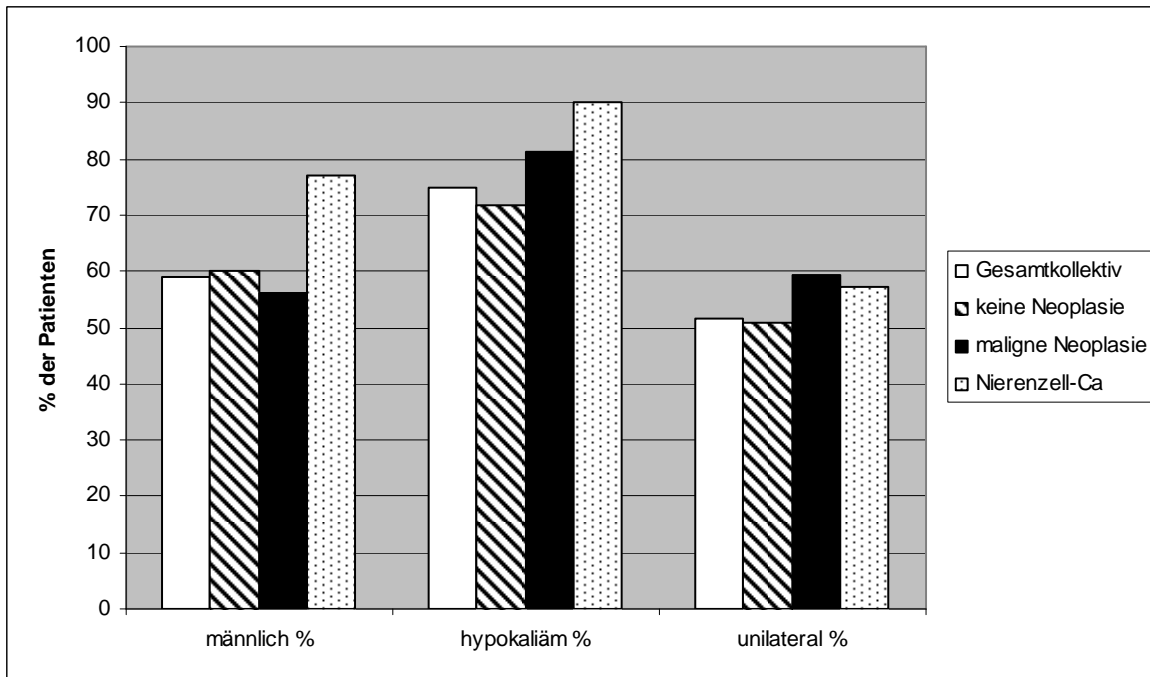


Abbildung 21: Charakteristika der Patienten mit Nierenzell-Ca im Vergleich zum MEPHISTO-Kollektiv

Unter den Patienten mit Nierenzellkarzinom fanden sich mit einem Anteil von 76,9 % deutlich mehr Männer (n = 10) als Frauen (siehe Abb. 21). Ein Patient war zwischen Aufnahme in das Conn-Register und Datenbankauszug bereits im Rahmen einer kardialen Dekompensation 18 Jahre nach Resektion des Nierenzellkarzinoms verstorben. Bei drei der Patienten waren weitere Malignome aufgetreten. Zwei Patienten waren zusätzlich zum Nierenzellkarzinom an einem Prostata-Karzinom und einem Basaliom erkrankt, bei einem Patienten war ein M. Bowen der Stirn diagnostiziert worden. Eine hohe Inzidenz von malignen Erkrankungen in der Familie konnte bei einem Patienten festgestellt werden. Bei Erstdiagnose des PHA hatte bei neun von den zehn Patienten mit Nierenzellkarzinom, für die Informationen diesbezüglich verfügbar waren, eine Hypokaliämie bestanden. Nur ein Patient hatte normokaliämie Werte gezeigt (siehe Abb. 21). Im Rahmen der Subtypendifferenzierung mittels Nebennierenvenenkatheter war bei einem Patienten eine bilaterale Hyperplasie und bei drei Patienten eine unilaterale Erkrankung mit Adenom der rechten Nebenniere festgestellt worden. Bei zwei Patienten bestand eine Kombination von Hyperplasie und Adenomen, ein Patient litt an Adenomen beider Nebennieren. Bei insgesamt sechs Patienten (46,2 %) war keine Angabe zum Subtyp des

Conn-Syndroms verfügbar (siehe Abb. 21). Das Alter der Patienten mit Nierenzellkarzinom lag bei Erstdiagnose des Hypertonus bei im Median 43 Jahren (IQR 31,5-47 Jahre, Range 23-61 Jahre) und bei Erstdiagnose des PHA bei 56 Jahren (IQR 51-64 Jahre, Range 35-69 Jahre). Zwischen beiden Diagnosen lagen im Median 19 Jahre (IQR 6,5-23,5 Jahre). Das Nierenzellkarzinom war bei vier Patienten zufällig im Rahmen der Diagnostik des Conn-Syndroms entdeckt worden. Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose des Malignoms lag bei 55 Jahren (IQR 50-66 Jahre, Range 35-81 Jahre). Bei keinem Patienten hatte die Tumorausbreitung gemäß der TNM-Klassifikation T2 überschritten, am häufigsten ($n = 10$) hatte die histologische Untersuchung einen T1 Tumor ergeben, die Hälfte dieser Patienten litt sogar lediglich unter einem pT1a Tumor. Ein Grading von G2 zeigten sieben der Tumore, entdifferenzierte Karzinome wurden im Kollektiv nicht gefunden. Das klarzellige Nierenzellkarzinom wurde bei acht Patienten histopathologisch gesichert, andere histologische Subtypen, wie das chromophobe oder das papilläre Nierenzellkarzinom, wurden nur je einmal diagnostiziert. Auch Fernmetastasen oder eine paraneoplastische Hormonsekretion waren bei keinem Patienten nachgewiesen worden. Alle 13 Patienten hatten sich einer chirurgischen Therapie unterzogen. Fünf Patienten waren organerhaltend operiert worden, bei drei Patienten war eine Nephrektomie mit Adrenalektomie notwendig gewesen. Eine zytostatische Therapie war bei keinem Patienten durchgeführt worden. Ein Patient hatte 14 Jahre nach Nephrektomie rechts ein Rezidiv des Nierenzellkarzinoms an der linken Niere entwickelt, diese war daraufhin organerhaltend operiert worden.

Bei sieben der 13 Patienten (77,8 %) waren bereits im Vorfeld der Diagnose des Nierenzellkarzinoms Nierenzysten bekannt gewesen, vier dieser Patienten hatten einseitige Zysten und drei Patienten Zysten beidseits aufgewiesen. Eine terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit hatte bei ED des Nierenzellkarzinoms bei keinem Patienten vorgelegen, wobei der Median der Kreatinin-Werte leicht erhöht bei 1,1 mg/dl lag (IQR 1,0-1,3 mg/dl). Die laborchemischen Untersuchungen bei Erstdiagnose des PHA hatten deutlich erhöhte Aldosteronspiegel von im Median 469 ng/l (IQR 316,0-509,5 ng/l) (siehe Abb. 12) und supprimierte mediane Renin-Konzentrationen von 4,6 ng/l (IQR 3,0-6,2 ng/l) ergeben. Der hieraus berechnete ARQ lag bei 59,3 (IQR 36,0-82,7). Wie bereits

beim Auftreten maligner Neoplasien dargestellt, so scheint auch die Entstehung des Nierenzellkarzinoms mit der Aldosteronkonzentration im Blut bei Erstdiagnose des primären Hyperaldosteronismus in Zusammenhang zu stehen (siehe Abb. 20).

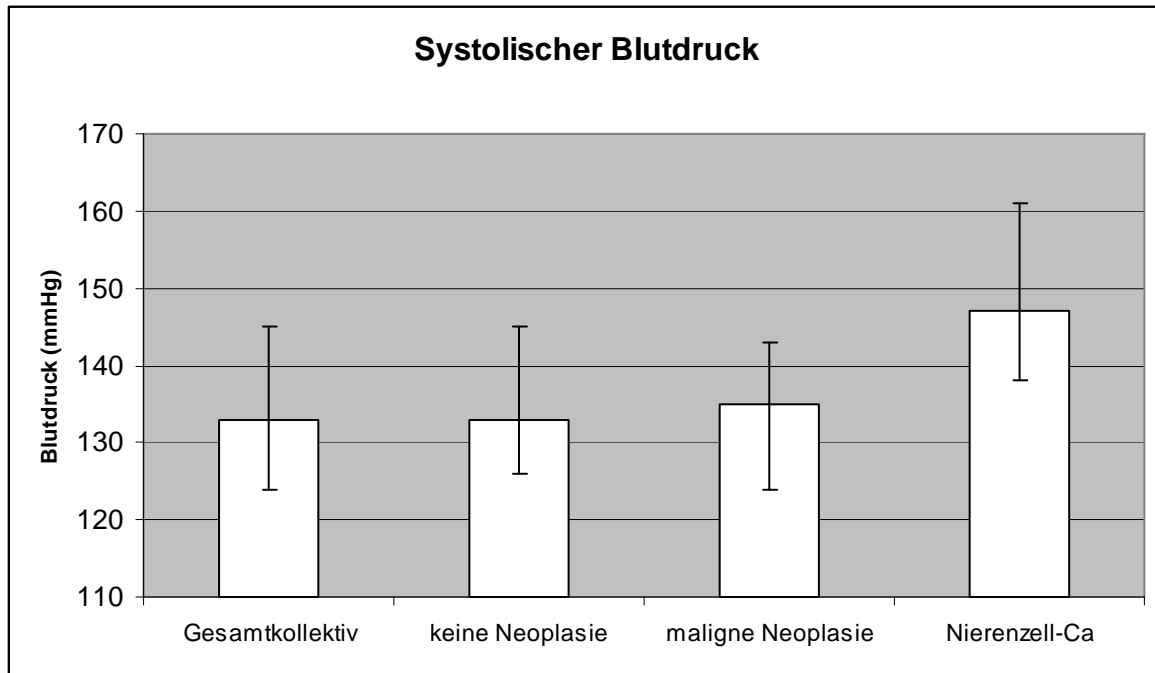


Abbildung 22: Systolischer RR der Patienten mit Nierenzell-Ca im Vergleich
(Median mit 1. und 3. Quartile)

Im Rahmen der MEPHISTO-Studie hatte sich der Blutdruck bei Patienten mit Nierenzellkarzinom nur schlecht kontrolliert gezeigt, im Vergleich der Untergruppen wurden in keiner anderen Gruppe höhere Blutdruckwerte gemessen als unter diesen Patienten. Im Mittel lagen die Werte der Langzeitblutdruckmessung bei 147/91 mmHg (IQR 138-161/83-96 mmHg). Bei nur einem Patienten wurde eine optimale Einstellung des Blutdruckes nachgewiesen, ein Patient litt weiterhin unter einer Hypertonie Grad III nach WHO-Klassifikation (siehe Abb. 22).

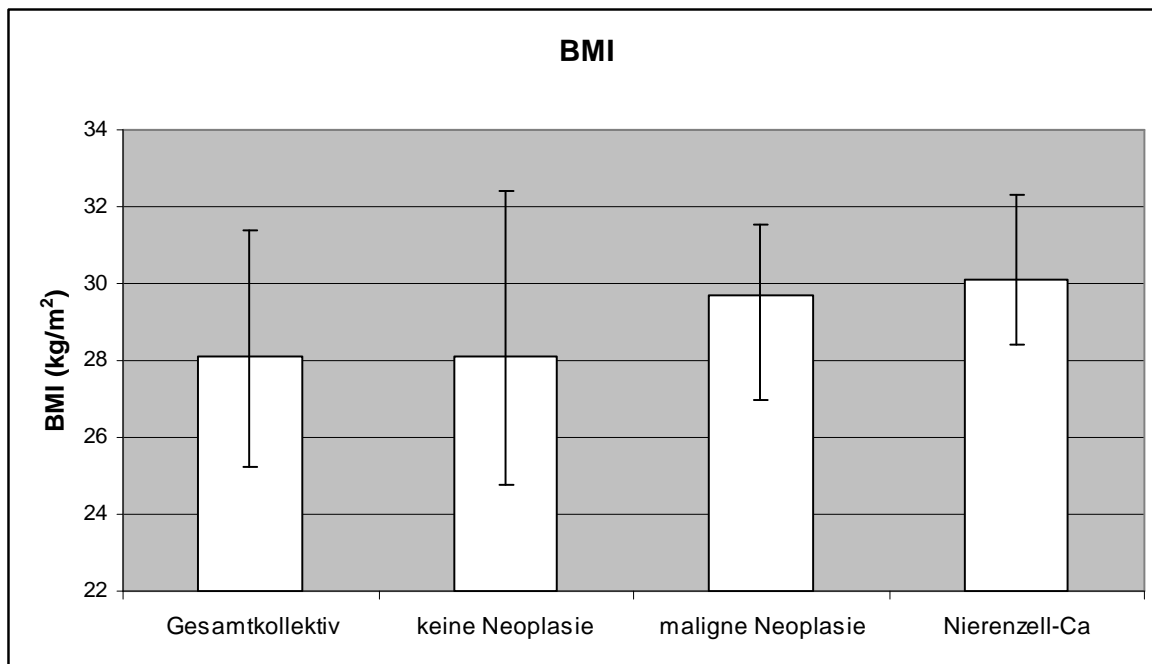


Abbildung 23: BMI der Patienten mit Nierenzell-Ca im Vergleich, Median mit 1. und 3. Quartile

Auch die Stoffwechsellage zeigte sich unter den Patienten mit Nierenzellkarzinom deutlich pathologisch. Die WHR war bei nur vier Patienten in der Datenbank enthalten gewesen, hier ließ sich ein Median von 0,97 (IQR 0,95-1,00) ermitteln. Der BMI lag bereits im Median deutlich erhöht innerhalb des Bereichs der Adipositas mit 30,10 kg/m² (IQR 28,41-32,30 kg/m²). Keiner der Patienten mit Nierenzellkarzinom war normalgewichtig. Im Vergleich zu den übrigen Untergruppen lag der mediane BMI in der Gruppe der Nierenzellkarzinom-Patienten am höchsten (siehe Abb. 23).

Vier der Patienten gaben an Nichtraucher zu sein. Genauso viele Patienten erklärten aktiv zu rauchen, was einem Anteil von 31 %, dem höchsten Raucheranteil aller Untergruppen, entspricht. Unter den Patienten fand sich ein ehemaliger Raucher. Die weitere Genußmittelanamnese der Patienten ergab bei sechs der 13 Patienten eine Alkoholkarenz, ein Patient berichtete jedoch über einen ehemaligen Alkoholabusus.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit stellt die bislang umfangreichste Untersuchung von Tumorprävalenzen in einer gut charakterisierten Kohorte von Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus im Vergleich zu einer gematchten Kontrollgruppe dar.

4.1 Neoplasien in der PHA Kohorte

Innerhalb unseres Patientenkollektivs aus 338 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus waren 120 Patienten (36 %) während ihres bisherigen Lebens an einer Neoplasie erkrankt. Benigne Neoplasien machten mit 61 % aller Neoplasien einen größeren Anteil als maligne Neoplasien, mit nur 25 %, aus. Bezüglich der Gesamtprävalenz von Neoplasien in der Normalbevölkerung, insbesondere aber auch zur Prävalenz der sehr heterogenen Gruppe von benignen Neoplasien in der Normalbevölkerung lassen sich in der Literatur keine Angaben finden. Gemäß den Daten des Deutschen Krebsregisters, die alle zwei Jahre von der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. und dem Robert Koch Institut (RKI) publiziert werden, liegt das Lebenszeitrisiko an einem Malignom zu erkranken in der Gesamtbevölkerung bei 47,3 % für Männer und bei 38,2 % für Frauen [135].

4.2 Benigne endokrine Neoplasien

Innerhalb der benignen Neoplasien gingen in unserer Patientenkohorte mit PHA 37 % der Neubildungen von endokrinem Gewebe aus. Weniger häufig waren Neubildung im Bereich der Prostata und der weiblichen Geschlechtsorgane.

In der Literaturrecherche lässt sich eine deutlich erhöhte Inzidenz unter Frauen bei benignen endokrinen Neoplasien wie dem primären Hyperparathyreoidismus (77 % Frauen), Hypophysenadenomen (72 % Frauen) und Neoplasien der Schilddrüse (72 % Frauen) finden [150-152]. Die in unserer Untersuchung erhobenen Daten entsprechen somit den Ergebnissen vorausgegangener

Studien, denn auch hier wurde im Vergleich aller Untergruppen der höchste Frauenanteil (56 %) unter Patienten mit benignen endokrinen Neoplasien ermittelt.

Während einige Studien eine positive Korrelation zwischen dem primären Hyperaldosteronismus und einer exzessiven Produktion von Nebenschilddrüsenhormonen beschreiben [115, 116, 153], waren in unserem Kollektiv nur drei Nebenschilddrüsenadenome, einer Prävalenz von 0,9 % entsprechend, diagnostiziert worden. Die Prävalenz des primären Hyperparathyreoidismus in der Normalbevölkerung wird in der Literatur mit 0,2-0,5 % beschrieben [154]. Da in unserer Untersuchung jedoch weder die Konzentrationen von PTH, noch die Serum-Calcium-Spiegel bestimmt worden waren und die Prävalenz von Nebenschilddrüsenenerkrankungen lediglich anhand von Patientenangaben oder Eintragungen in der Krankenakte ermittelt wurde, ist es sehr wahrscheinlich, dass die tatsächliche Prävalenz des primären Hyperparathyreoidismus in unserem Kollektiv unterschätzt wurde. Um valide Aussagen bezüglich einer Häufung des primären Hyperparathyreoidismus unter Patienten mit Conn-Syndrom treffen zu können, sind weitere und detaillierte Studien notwendig.

In der deutschen Normalbevölkerung, die in einem Jodmangelgebiet lebt, wird die Häufigkeit von Schilddrüsenveränderungen (Struma, Schilddrüsenknoten, sonographische Veränderungen der Schilddrüse) mit 33-36 % angegeben [155, 156]. In vorausgegangenen Studien wurde die Prävalenz von morphologischen Schilddrüsenveränderungen unter Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus mit sogar 60-66 % (im Vergleich zu 27-46 % in den Kontrollgruppen) angegeben [113, 114]. Mit nur 8,6 % liegt die Prävalenz von Schilddrüsenknoten in unserem Kollektiv der 338 Patienten mit Conn-Syndrom deutlich niedriger. Jedoch erfolgte im Rahmen unserer Studie kein systematisches sonographisches Screening auf Schilddrüsenveränderungen, weshalb von einer hohen Rate an nicht erfassten thyroidalen Neoplasien auszugehen ist.

In der Auswertung unserer Daten ließ sich zudem keine Korrelation zwischen dem Aldosteronspiegel und dem Auftreten benigner Tumoren nachweisen, weshalb sich, im Gegensatz zur Situation bei Malignomen, keine Abhängigkeit der benignen Tumorgenese von der Aldosteronkonzentration im Blut vermuten lässt.

Im Hinblick auf die in der Literatur berichtete hohe Prävalenz benigner endokriner Neoplasien unter Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus wären weitergehende Studien wünschenswert, in denen mittels spezifischem Screening, z. B. einer Sonographie der Schilddrüse oder laborchemischen Untersuchungen, begleitende endokrinologische Erkrankungen, wie Schilddrüsenveränderungen, Adenome der Hypophyse oder der Nebenschilddrüsen, genauer evaluiert werden. Bislang wurde das Auftreten von Aldosteron-produzierenden Nebennierenadenomen im Sinne eines primären Hyperaldosteronismus als Variante des MEN1-Syndroms nur in einigen Fallberichten in der Literatur beschrieben [41-45]. Mit Blick auf die Häufung von benignen endokrinen Neoplasien in unserer Untersuchung von Patienten mit PHA erscheint es möglich, dass hier bislang nicht diagnostizierte MEN1-Syndrome vorliegen. Insbesondere die Koinzidenz von Hyperparathyreoidismus und Prolaktinomen legt eine derartige Verbindung nahe. Es ist zu vermuten, dass Nebennierenadenome beim MEN1-Syndrom häufiger als bisher beschrieben auftreten. Um diese Vermutung zu bestätigen, sind jedoch auch in diesem Punkt weitere und systematische Untersuchungen von Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus nötig.

4.3 Malignome in der PHA Kohorte

Im Deutschen Krebsregister wird für Patienten mit 50 Jahren das Erkrankungsrisiko für maligne Tumore in den nächsten zehn Jahren mit 6,1 % angegeben [135]. In unserer Studienkohorte mit im Median 57 Jahre alten Patienten hatten 9,6 % der Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus - verglichen mit 6,0 % der essentiellen Hypertoniker der Kontrollgruppe - eine maligne Erkrankung während ihres bisherigen Lebens entwickelt ($p = 0,08$). Auch wenn hierbei keine statistische Signifikanz vorliegt, zeigt sich doch ein Trend hin zu einer höheren Rate an Malignomen mit frühem Erkrankungsalter in der Kohorte der Patienten mit Conn-Syndrom. Die fehlende Signifikanz könnte zum einen der geringen Größe der Kohorte, zum anderen einer höheren Inzidenz lediglich einiger Malignomarten unter Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus geschuldet sein.

Das mittlere Alter, in dem eine Krebserkrankung auftritt, liegt in Deutschland für Männer bei 68 und für Frauen bei 69 Jahren [135]. Das mittlere Alter, in dem Patienten mit Conn-Syndrom in unserer Untersuchung eine maligne Neoplasie entwickelten lag bei nur 52 Jahren. Die meisten der hier untersuchten Patienten hatten zum Zeitpunkt der Visit das mittlere Krebserkrankungsalter der deutschen Bevölkerung noch nicht erreicht, Patienten mit Malignom waren jedoch bei Vorstellung zur Visit 1 mit im Median 63,5 Jahren signifikant älter als Patienten ohne maligne Neoplasie.

Das relative Risiko an einem Malignom zu erkranken lag für Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus in Relation zu essentiellen Hypertonikern bei 1,60 (95 % KI: 0,93-2,74). In der Literatur wird die um Alter und Raucherstatus bereinigte Odds Ratio als Hypertoniker an einer Krebserkrankung zu versterben mit 1,23 (95 % KI: 1,1-1,36) angegeben [111].

Auffallend war, dass in der Allgemeinbevölkerung sehr häufige Krebsarten wie Darm- (16 %), Lungen- (14 % Männer, 7 % Frauen), Prostata- (26 % Männer) oder Brustkrebs (29 % Frauen) in unserer Kohorte der PHA-Patienten im Vergleich viel seltener auftraten [135]. An Darmkrebs und Lungenkrebs waren hier jeweils 5 %, an Prostatakrebs 15 % und an Brustkrebs 8 % der Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus erkrankt. In der Allgemeinbevölkerung im Vergleich seltene Lokalisationen für Krebserkrankungen wie Schilddrüse (0,7 % Männer, 1,9 % Frauen), blutbildendes System (Leukämien 2 %) und Niere (4,4 % Männer, 3,3 % Frauen) [135] waren unter Patienten mit PHA häufiger als erwartet betroffen (Schilddrüse 8 %, Leukämien 5 %, Niere 13 %). Die Vergleichskohorte der Patienten mit essentieller Hypertonie hingegen glich in der Verteilung der Malignomlokalisierungen den Daten des RKI. Die häufigsten Krebsarten betrafen in diesem Kollektiv Prostata, Brust und Darm. Nierenzellkarzinome waren unter den essentiellen Hypertonikern nicht aufgetreten. Altersbedingte Auswirkungen auf die Häufigkeiten der Tumorentitäten sind aufgrund des Patientenmatchings unwahrscheinlich.

4.3.1 Risikofaktoren für Malignome

Die Patienten mit maligner Neoplasie innerhalb unserer Kohorte von Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus zeichneten sich durch einen hohen Anteil an Frauen, einen niedrigen Anteil an Patienten mit Normokaliämie und einen hohen Anteil an Patienten mit unilateralem Subtyp des Conn-Syndroms aus. Trotz vergleichsweise hoher Rate an Patienten mit Non-Dipper-Status in der Langzeitblutdruckmessung bei Malignompatienten in unserem Kollektiv bestand kein relevanter Unterschied in den medianen Blutdruckwerten. Diese Auffälligkeit in unserer Untersuchung scheint das bereits in der Literatur beschriebene und von der Höhe des Blutdruckes unabhängige Auftreten von kardiovaskulären Komorbiditäten im Rahmen des PHA im Hinblick auf Sekundärneoplasien zu bestätigen [75-77].

Nach Angaben in der Literatur werden 35 % der malignen Krebserkrankungen und 25-30 % der Todesfälle, die auf Krebs zurückzuführen sind, durch Zigarettenrauchen verursacht [157, 158]. Innerhalb des MEPHISTO-Kollektivs waren Patienten mit maligner Neoplasie, wie zu erwarten, tendenziell häufiger Raucher und ehemalige Raucher als Patienten mit benigner Neoplasie oder ohne Neoplasie. Zudem war in unserer Kohorte der Patienten mit PHA und Malignom in der Vorgeschichte eine tendenziell erhöhte Rate an Übergewicht und Adipositas im Vergleich zur Gruppe der Patienten ohne Malignom aufgefallen. Im Hinblick auf die WHR konnte bei Patienten mit maligner Neoplasie häufiger als bei Patienten ohne Neoplasie eine pathologische Fettverteilung diagnostiziert werden. Auch diese Ergebnisse unserer Untersuchung stimmen mit den in der Literatur beschriebenen erhöhten Raten an Malignomen bei übergewichtigen und adipösen Menschen überein [117, 119, 159]. Signifikante Unterschiede zwischen Conn-Patienten und essentiellen Hypertonikern bei den klassischen Risikofaktoren für maligne Neoplasien, BMI und Raucherstatus, konnten jedoch nicht nachgewiesen werden. Der Trend hin zu einer erhöhten Rate an Malignomen unter Conn-Patienten scheint sich damit nicht alleine durch die bekannten Risikofaktoren erklären zu lassen.

In der Kohorte der Patienten mit PHA konnten bei Malignompatienten im Vergleich zu Patienten ohne maligne Neoplasie signifikant erhöhte

Aldosteronwerte gemessen werden. Im Vergleichskollektiv der Patienten mit essentieller Hypertonie ließen sich keine entsprechenden Unterschiede in den Aldosteronkonzentrationen bei Patienten mit und ohne maligne Erkrankung ermitteln. Den hohen Aldosteronwerten entsprechend konnten bei Malignompatienten die am stärksten supprimierten Reninspiegel gemessen und somit die höchsten ARQ-Werte aller Untergruppen berechnet werden. Die fehlende Signifikanz der Werte für Renin und ARQ zwischen Patienten mit Malignom und Patienten ohne maligne Neoplasie kann auf zweierlei Weisen erklärt werden. Zum Einen verursacht der erhöhte Aldosteronspiegel beim primärem Hyperaldosteronismus eine so starke Suppression des Renins, dass in laborchemischen Messungen nur noch Reninspiegel mit sehr geringer Variationsbreite vorliegen, zum Anderen werden die Reninwerte, wie in Kap. 2.4.2.4. beschrieben, zur Berechnung des ARQ definitionsgemäß modifiziert. Im Hinblick auf die signifikant erhöhten Aldosteronspiegel unter den Malignompatienten in unserer Patientenkohorte und die in der Literatur beschriebene Rolle von Aldosteron in der Karzinogenese könnte hier ein ursächlicher Zusammenhang vermutet werden [102, 103, 127, 160]. So kann eine erhöhte Aldosteronkonzentration, wie bereits sogar an Studien mit Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus gezeigt wurde, über eine vermehrte Aktivierung der NADPH-Oxidase und die Bildung von ROS und RNS oxidativen Stress in Zellen verursachen [106, 107]. Dieser durch Aldosteron verursachte oxidative Stress wiederum führte in vitro in Nierenzellen von Schweinen und Hunden, wie auch in vivo in Ratten zu vermehrten Schäden in der DNA mit einer erhöhten Mutationsrate in betroffenen Zellen [102-105]. Unter anderem auf diese Weise schienen reaktive Sauerstoffradikale eine große Rolle in Tumorentstehung und -progression zu spielen [160].

Patienten mit maligner Neoplasie wiesen im Vergleich zu den übrigen Patientengruppen das höchste Alter bei Erstdiagnose des Conn-Syndroms auf, wobei sich keine relevanten Unterschiede im Lebensalter bei Erstdiagnose der Hypertonie ergaben. Somit kann auch die längere Dauer zwischen den Erstdiagnosen von Hypertonie und Conn-Syndrom bei Patienten mit maligner Neoplasie einen Einfluss von Aldosteron auf die Tumorentstehung vermuten lassen. Im Gegensatz dazu war bei Patienten ohne Neoplasie bei rascherer

Therapie des Aldosteronexzesses die Expositionsdauer gegenüber Aldosteron mit genannten karzinogenen Effekten geringer gewesen.

Bei etwa 40 % der Nebennierenadenome von Patienten mit PHA konnten in genetischen Untersuchungen Mutationen nachgewiesen werden [47-50, 161]. Mutationen in den Genen CACNA1D und KCNJ5 für Kalium- und Calciumkanäle führen durch rasche und dauerhafte Aktivierung der Kanäle, Mutationen in den Genen ATP1A1 und ATP2B3 durch verminderte Aktivität und geringere Kaliumaffinität der codierten ATPasen zur Depolarisation der Zellen und stimulieren so die Produktion von Aldosteron und die Proliferation der Zellen [48, 50]. Signifikant häufiger wurden KCNJ5-Mutationen in Aldosteron-produzierenden Adenomen bei Frauen, jungen Patienten und Individuen mit präoperativ hohem Aldosteronspiegel dokumentiert [47, 161], Eigenschaften, durch die sich besonders unser Kollektiv an Malignompatienten auszeichnete. Zudem wurden bei Patienten mit KCNJ5-Mutation größere Tumoren gefunden als bei Patienten ohne Mutationsnachweis im Tumor [162]. Die Vielzahl und große Variation der nachgewiesenen Mutationen deutet auf eine genetische Instabilität von Nebennierenadenomen mit Aldosteronexzess hin, die wiederum im Zusammenhang mit der karzinogenen Wirkung des Aldosterons stehen könnte. Hier könnte erneut der bereits oben beschriebene Effekt von Aldosteron, über die Bildung von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffradikalen Schäden in der DNA zu verursachen, als Erklärung herangezogen werden. Im Hinblick auf die in Aldosteron-produzierenden Adenomen häufig nachgewiesenen Genmutationen (z.B. in den Genen KCNJ5, CACNA1D, ATP1A1 und ATP2B3) wurde bereits ein Fall in der Literatur beschrieben, in dem ein Zusammenhang zwischen der familiären adenomatösen Polyposis und dem primären Hyperaldosteronismus mit Mutation im KCNJ5-Gen bestand [163]. Leider wurden im Rahmen der vorliegenden Studie keine genetischen Analysen an den Nebennierenadenomen der untersuchten Patienten durchgeführt, weshalb keine Informationen zum Mutationsstatus in unserem Kollektiv vorliegen.

4.3.2 Aldosteron als möglicher Risikofaktor

Obwohl kardiovaskuläre, cerebrovaskuläre, renale und metabolische Komorbiditäten bei allen Subtypen des PHA auftreten, scheinen insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse eine höhere Prävalenz unter hypokaliämischen Patienten aufzuweisen [76, 81]. Eine Hypokaliämie wiederum tritt vor allem bei Patienten mit aldosteronproduzierendem Adenom, dem unilateralen Subtyp des Conn-Syndroms auf und korreliert mit der Schwere des PHA [30, 37, 39]. Passend zu den vorliegenden Studienergebnissen litten in unserer Kohorte Patienten mit malignen Neoplasien häufig an Hypokaliämien und wiesen im Vergleich am häufigsten den unilateralen Subtyp des PHA auf. Die Höhe des Aldosteronexzesses, die sich im Schweregrad des PHA niederschlägt, und dessen langes Bestehen bis zur Einleitung einer adäquaten Therapie könnte so ebenfalls zur Karzinogenese beigetragen haben.

Allerdings fanden sich in unserer gesamten Studienkohorte überwiegend Patienten, die an einer Hypokaliämie litten und bei denen der unilaterale Typ des Conn-Syndroms diagnostiziert worden war. Diese Auffälligkeit spricht für ein gewisses Bias unseres Studienkollektivs hin zu schwereren Formen des primären Hyperaldosteronismus im Vergleich zur aktuellen internationalen Studienlage, wo der Großteil der Patienten unter normokaliämischen und bilateral verursachten Varianten des Conn-Syndroms leidet [30, 34, 37].

Ein wesentliches Ergebnis unserer Arbeit sind in diesem Zusammenhang die bei Erstdiagnose des Conn-Syndroms signifikant erhöhten Aldosteronspiegel der Patienten mit maligner Neoplasie im Vergleich zu Patienten ohne Malignom in der Vorgeschichte ($p = 0,009$). Zudem zeigte sich mit steigendem Aldosteronspiegel im Serum ein signifikanter Anstieg der Lebenszeitprävalenz für Malignome, was durch einen quantitativen Aldosteron-abhängigen Effekt auf die Karzinogenese speziell bei Patienten mit PHA erklärt werden kann.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen in der Kohorte der PHA-Patienten konnte in der Kontrollgruppe der essentiellen Hypertoniepatienten mit im Normbereich gelegenen Aldosteronkonzentrationen kein signifikanter Unterschied im Aldosteronspiegel zwischen Patienten mit und ohne Malignom nachgewiesen werden.

Dass sich innerhalb der Gruppe der essentiellen Hypertoniker ein höherer Anteil an Rauchern bei niedrigerer Rate an Malignomen im Vergleich zum Kollektiv der Patienten mit PHA findet, scheint den großen Einfluss, den der erhöhte Aldosteronspiegel auf die Karzinogenese haben muss, zu bestätigen.

Eine mögliche Verbindung stellen auch hier, wie bereits oben erwähnt, die durch den Aldosteronexzess vermehrt gebildeten ROS und RNS dar, die über den entstehenden oxidativen Stress in der Zelle zu Strangbrüchen in der DNA führen und aufgrund ihrer Fähigkeit zur Stimulierung von Proliferation, Überleben und Migration von Zellen einen herausragenden Einfluss auf Entstehung und Progress von Tumorerkrankungen nehmen können [16, 102-104, 160]. Zudem wird durch Aldosteron der Transkriptionsfaktor NF-κB aktiviert, dem eine Schlüsselrolle bei der Entstehung und Proliferation maligner Zellen zugesprochen wird [103].

Die vorliegende Studie ist die erste Arbeit, in der, ausgehend von dem durch Aldosteron induzierten oxidativen Stress [104, 105], über den in Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus nachgewiesenen vermehrten oxidativen Stress [107], ein Zusammenhang mit der erhöhten Rate an Malignomen unter Conn-Patienten hergestellt werden konnte.

4.4 Schilddrüsenmalignome

Bei allen drei malignen endokrinen Neoplasien unserer Kohorte aus Patienten mit PHA handelte es sich um Schilddrüsenkarzinome. Während die Entität der Schilddrüsenkarzinome somit 8 % aller Malignome in unserem Studienkollektiv ausmachte, waren Schilddrüsenkarzinome in der gematchten Kontrollgruppe aus essentiellen Hypertonikern für 5 % und in der deutschen Bevölkerung laut dem deutschen Krebsregister des Robert-Koch-Instituts (RKI) aus dem Jahr 2006 für nur 0,7-1,9 % der malignen Erkrankungen verantwortlich [135].

Obwohl aufgrund der Größe unserer Patientenkohorte keine sicheren Aussagen getroffen werden können, so wurde doch auch in zwei weiteren Studien, die sich mit Schilddrüsenveränderungen bei Patienten mit PHA befassten, eine relativ hohe Prävalenz papillärer Schilddrüsenkarzinome gefunden [113, 114].

Da die in der Literatur beschriebenen Fälle überwiegend bei Patienten mit idiopathischer bilateraler Hyperplasie auftraten [113], die Schilddrüsenkarzinome in unserer Kohorte jedoch ausschließlich Patienten mit unilateralem Adenom betrafen, kann vermutet werden, dass die Entstehung von Schilddrüsenkarzinomen mit keinem speziellen Subtyp des primären Hyperaldosteronismus vergesellschaftet ist.

Eine mögliche Ursache der erhöhten Prävalenz von Schilddrüsenkarzinomen könnte in der erst kürzlich in zystisch verändertem Schilddrüsengewebe nachgewiesenen erhöhten Aldosteronkonzentration und der lokalen Expression der Aldosteron-Synthase zu finden sein [164]. Es wäre denkbar, dass nicht nur systemisch erhöhte Aldosteronspiegel, sondern auch lokal produziertes Aldosteron direkt vor Ort zur Karzinogenese beitragen könnten.

Um sichere Aussagen zu einer erhöhten Prävalenz von Schilddrüsenkarzinomen im Zusammenhang mit dem primären Hyperaldosteronismus treffen zu können, sind weitere, vor allem auch molekularbiologische Untersuchungen mit einer größeren Patientenkohorte und einer spezifischeren Diagnostik im Bezug auf thyroideale Neoplasien notwendig.

4.5 Nierenzellkarzinome

Eine Assoziation zwischen arterieller Hypertonie und einem erhöhten Risiko, eine maligne Krebserkrankung zu entwickeln, konnte insbesondere bereits für Nierenzellkarzinome nachgewiesen werden [111]. In unserer Kohorte aus 338 Patienten mit PHA wurden fünf Patienten mit Nierenzellkarzinom identifiziert, in Bezug auf die MEPHISTO-Kohorte einer Prävalenz von 1,5 % und bezogen auf die Gesamtzahl der Malignome einem Anteil von 12,8 % entsprechend. Dagegen konnte in der Kontrollgruppe der essentiellen Hypertoniker kein einziger Fall eines Nierenzellkarzinoms detektiert werden. Das Deutsche Krebsregister beschreibt eine Prävalenz des Nierenzellkarzinoms in der gesamten deutschen Bevölkerung von lediglich 3,3-4,4 % hinsichtlich aller diagnostizierten Malignome [135].

Erfreulicherweise waren alle Nierenzellkarzinome unseres Patientenkollektivs in einem frühen, noch differenzierten und lokalisierten Stadium ohne

Fernmetastasen diagnostiziert worden und konnten somit einer rein operativen Therapie mit guten Ergebnissen zugeführt werden. Der Umstand der frühen Diagnose eines erst im Spätstadium symptomatischen Tumors ist am ehesten häufigen Arztkonsultationen bei therapieresistenter arterieller Hypertonie mit umfassender Diagnostik zur Abklärung einer sekundären Hypertonie zuzuschreiben. Obwohl das vorliegende Studienergebnis aufgrund der Größe der Patientenkohorte der MEPHISTO-Studie nicht als statistisch signifikant erachtet werden kann, so legt es dennoch nahe, dass Patienten mit PHA einem erhöhten Risiko unterliegen, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken.

Auffällig war zudem, dass bei fast einem Viertel der Patienten mit Nierenzellkarzinom Zweitmalignome aufgetreten waren und ein Patient sogar über eine familiär hohe Inzidenz an Krebserkrankungen berichtete.

Ein Zusammenhang zwischen einer allgemein erhöhten Prävalenz für maligne Tumorerkrankungen und dem primärem Hyperaldosteronismus lässt sich jedoch bislang nur vermuten.

Risikofaktoren für Nierenzellkarzinome

Die Inzidenz des Nierenzellkarzinoms hat über die letzten Jahrzehnte weltweit zugenommen, wobei vor allem Männer betroffen sind. Dies könnte neben der erhöhten Inzidenz dieser Tumorentität im Alter auch der steigenden Prävalenz von Übergewicht und arteriellem Hypertonus in der Bevölkerung geschuldet sein. Weitere gesicherte Risikofaktoren sind Nikotinabusus und Alkoholkonsum [138]. Gleichmaßen wurden in unserer Studienkohorte unter den Patienten mit Nierenzellkarzinom anteilig die meisten Männer gefunden, BMI und Blutdruck weisen die höchsten Werte im Vergleich mit den übrigen Untergruppen auf. Häufungen von Nikotin- und Alkoholabusus in Zusammenhang mit Nierenzellkarzinomen im MEPHISTO-Kollektiv ließen sich im Hinblick auf einen sehr hohen Anteil an aktiven Rauchern unter den Patienten mit Nierenzellkarzinom und einen ehemaligen krankhaften Alkoholabusus bestätigen. Auch eine terminale Niereninsuffizienz und erworbene Nierenzysten gelten als Risikofaktoren für die Entwicklung von Nierenzellkarzinomen, wobei wiederum Alter, männliches Geschlecht und Hypokaliämie unabhängige Risikofaktoren für eine niedrige glomeruläre Filtrationsrate bei Conn-Patienten darstellen [86, 138,

165]. Obwohl keiner der fünf Nierenzellkarzinom-Patienten unseres Kollektivs zum Zeitpunkt der Tumordiagnose eine terminale Niereninsuffizienz aufwies, waren dennoch bei 80 % der Patienten Nierenzysten im Vorfeld bekannt gewesen.

Im Allgemeinen ist bei Patienten mit PHA eine mindestens zweifach erhöhte Prävalenz für Nierenzysten im Vergleich zu hypertensiven oder normotensiven Kontrollgruppen bekannt. Die Prävalenz von Nierenzysten bei Patienten mit unilateralem Conn-Syndrom und bei hypokaliämischen Patienten scheint sogar noch höher zu liegen [89, 90, 166]. Nur bei drei der Nierenzellkarzinom-Patienten unseres Kollektivs hatte nach Aktenlage der unilaterale Subtyp des Conn-Syndroms sicher diagnostiziert werden können. Alle unsere Patienten mit Nierenzellkarzinom hatten jedoch, passend zur Literatur, bei Erstdiagnose des Conn-Syndroms eine Hypokaliämie aufgewiesen. Auch in dieser Patientengruppe wurde, wie bereits im Allgemeinen bei den malignen Neoplasien beschrieben, ein besonderer Schweregrad des Conn-Syndroms mit extrem erhöhten Aldosteronspiegeln im Blut nachgewiesen. Eine Korrelation zwischen erhöhtem Aldosteronspiegel und dem Auftreten von Nierenzysten wurde bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus lediglich in einer Studie nachgewiesen [90].

Ein möglicher kausaler Zusammenhang zwischen Aldosteron und dem Auftreten von Nierenzellkarzinomen wird in der Literatur zunehmend untersucht: Die oxidative und genotoxische Wirkung von Aldosteron in Nierenzellen *in vitro* und im Tierexperiment legte bereits die Vermutung nahe, dass ein hoher Aldosteronspiegel ein karzinogener Faktor, auch speziell für die Entwicklung von Nierenzellkarzinomen, ist [104, 105]. In einer erst kürzlich veröffentlichten *in vitro* Studie wurde gezeigt, dass Aldosteron durch eine erhöhte Expression der zellulären K-RAS4A Onkogene das Wachstum und Überleben von Nierenzellkarzinomzellen begünstigt. Durch den Zusatz des Mineralokortikoid-Antagonisten Spironolakton konnte die K-RAS Expression vermindert werden, was eine Reduktion der Tumorzellzahl zur Folge hatte [127]. Eine niederländische Arbeitsgruppe veröffentlichte zudem eine Studie, in der ein Zusammenhang zwischen Single Nucleotid Polymorphismen (SNP) in Genen mit Schlüsselrolle im RAAS und dem Risiko für Nierenzellkarzinome beschrieben wurde [167].

In der vorliegenden Arbeit zeigten Patienten mit Nierenzellkarzinom in der Vorgeschichte bei Erstdiagnose des primären Hyperaldosteronismus die höchsten Aldosteronspiegel. Eine Korrelation zwischen Serumaldosteronkonzentration und Tumorentstehung konnte im Vergleich zu anderen Malignomarten vor allem für das Nierenzellkarzinom aufgezeigt werden. Der bereits durch King et al. in vitro nachgewiesene Aldosteron-vermittelte Effekt auf die Pathogenese von Nierenzellkarzinomen [127] scheint sich durch unsere Daten auch klinisch zu bestätigen. Auch wenn bei kleiner Patientenkohorte keine statistische Signifikanz vorlag, lassen die Daten unserer Studie eine insgesamt erhöhte Inzidenz des Nierenzellkarzinoms beim Vorliegen von Nierenzysten und vermindertem Kaliumspiegel bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus vermuten.

4.6 Einschätzung der Relevanz der Daten der MEPHISTO-Studie

Die Stärken unserer Studien liegen in der Größe und der exzellenten Charakterisierung unserer Kohorte von Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus, der standardisierten Diagnosestellung des Conn-Syndroms anhand von Algorithmen, sowie der standardisierten und prospektiven Datenerhebung im Kontext des deutschen Conn-Registers. Einmalig ist zudem der Vergleich unserer Patientenkohorte mit einer validierten großen Kontrollgruppe aus essentiellen Hypertonikern.

Eine Schwäche stellt die Verwendung der klinischen Patientenakten und der Anamnese zur Identifizierung der Neoplasien dar, was zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz der Neoplasien geführt haben könnte. Obwohl unsere Kohorte, verglichen mit den bisherigen Kollektiven von Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus, eine große Zahl an Patienten umfasst, bleibt diese zu klein, um sicher verlässliche Aussagen zur Prävalenz seltener Neoplasien, wie dem Nierenzellkarzinom, treffen zu können. Eine konsequente Fortführung des Conn-Registers mit gezieltem Augenmerk auf die Malignomanamnese der Patienten und gegebenenfalls weiteren Screeningmaßnahmen wäre in diesem Zusammenhang wünschenswert.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit ist bis dato die erste Untersuchung, die einen Zusammenhang zwischen den exzessiv erhöhten Aldosteronkonzentrationen im Blut der Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus und einer zwar nicht signifikant, jedoch erhöhten Malignomrate innerhalb dieser Patientengruppe beschreiben kann.

Allgemein legt die erhöhte Prävalenz von Krebserkrankungen unter Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus bei damit einhergehender Herabregulation des RAAS nahe, dass nicht eine Hochregulierung des RAAS generell, wie in vielen bislang veröffentlichten Studien postuliert wurde, sondern im Speziellen der Überschuss an Aldosteron in diesen Fällen den entscheidenden Faktor in der Karzinogenese darstellt.

Aufgrund der verhältnismäßig kleinen Kohorte müssen die Ergebnisse unserer Studie jedoch mittels weiterer Untersuchungen verifiziert und anhand größerer Patientenkollektive bestätigt werden.

Zudem bleibt die Frage offen, ob die gezeigten hormonellen Effekte auf die Tumorgenese über den Mineralokortikoid-Rezeptor vermittelt werden und ob Patienten unter langfristiger pharmakologischer Mineralokortikoid-Rezeptorblockade ein höheres Malignomrisiko aufweisen als Patienten mit unilateralem Conn-Syndrom, deren Mineralokortikoid-Exzess mittels chirurgischer Therapie zu großem Prozentsatz vollständig behoben werden kann.

Eine mögliche Konsequenz unserer Untersuchung für den klinischen Alltag kann die Empfehlung zum systematischen Screening auf Nierenzysten für Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sein, um Individuen mit einem erhöhten Risiko für Nierenzellkarzinome frühzeitig zu identifizieren.

Auch die Einführung eines sonographischen Screenings der Schilddrüse auf morphologische Pathologien ist in diesem Zusammenhang für Patienten mit Conn-Syndrom zu diskutieren.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wirkung von Aldosteron über den Mineralokortikoid-Rezeptor an der Hauptzelle der .. renalen Sammelrohre, modifiziert nach [16, 17].....	5
Abbildung 2: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System,	7
Abbildung 3: Diagnostischer Algorithmus des primären Hyperaldosteronismus,	13
Abbildung 4: ausgewertete Datenkollektive aus dem Datenbankauszug	37
Abbildung 5: Altersverteilung im Gesamtkollektiv bei definierten Ereignissen,	50
Abbildung 6: Männliche Patienten der Untergruppen, %	61
Abbildung 7: Kaliumstatus der Untergruppen, %	61
Abbildung 8: Subtypdifferenzierung des PHA im Vergleich der Untergruppen, %	62
Abbildung 9: Systol. Blutdruck bei Visit 1 nach Untergruppen, Median mit 1. und 3. Quartile	63
Abbildung 10: Alter der Patienten bei Visit nach Untergruppen, Median mit 1. und 3. Quartile	63
Abbildung 11: Alter bei ED Hypertonie, ED Conn und ED Neoplasie im Vergleich, Median	64
Abbildung 12: Aldosteron im Vergleich der Untergruppen, Median	65
Abbildung 13: Renin im Vergleich der Untergruppen, Median	66
Abbildung 14: ARQ im Vergleich der Untergruppen, Median	66
Abbildung 15: Anteil der Patienten mit pathologischer WHR, %.....	67
Abbildung 16: BMI im Vergleich der Untergruppen, Median mit 1. und 3. Quartile	68
Abbildung 17: Anteil der Patienten mit Adipositas, %	68
Abbildung 18: aktuelle Raucheranamnese der Untergruppen, %	69
Abbildung 19: Spezifikation der endokrinen Neoplasien	71
Abbildung 20: Prävalenz maligner Neoplasien und Nierenzellkarzinome.....	80
Abbildung 21: Charakteristika der Patienten mit Nierenzell-Ca	82
Abbildung 22: Systolischer RR der Patienten mit Nierenzell-Ca im Vergleich.....	84
Abbildung 23: BMI der Patienten mit Nierenzell-Ca im Vergleich,	85

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Blutdruckwerte (mmHg) nach der deutschen Hochdruckliga [5].....	1
Tabelle 2: Würzburger Conn-Register und MEPHISTO-Kollektiv	27
Tabelle 3: Labor-Kits zur Aldosteron- und Renin-Analyse	35
Tabelle 4: Tumorentitäten nach Herkunftsgewebe	39
Tabelle 5: Normwerte des ARQ	46
Tabelle 6: Charakterisierung des Gesamtkollektivs, qualitative Variablen	48
Tabelle 7: Charakterisierung des Gesamtkollektivs, quantitative Variablen	49
Tabelle 8: Blutdruckeinstellung des Gesamtkollektivs nach WHO-Klassifikation	50
Tabelle 9: pathologische basale Aldosteronwerte im Gesamtkollektiv	51
Tabelle 10: ARQ im Gesamtkollektiv.....	51
Tabelle 11: BMI (in kg/m ²) im Gesamtkollektiv.....	52
Tabelle 12: Raucherstatus im Gesamtkollektiv	53
Tabelle 13: Alkoholanamnese im Gesamtkollektiv.....	53
Tabelle 14: Dignität der Neoplasien	54
Tabelle 15: Neoplasien im MEPHISTO-Kollektiv nach Dignität und Entität.....	56
Tabelle 16: Spezifizierung der Neoplasien verschiedener Dignitäten nach Lokalisation.....	57
Tabelle 17: Charakterisierung aller Untergruppen im Vergleich	60
Tabelle 18: Alter bei ED Neoplasie	64
Tabelle 19: Raucheranamnese der Untergruppen.....	69
Tabelle 20: Alkoholkonsum im Vergleich der Untergruppen.....	70
Tabelle 21: 1:1 Matching SHIP-1 mit MEPHISTO.....	74
Tabelle 22: Malignome in MEPHISTO und SHIP im Vergleich	75
Tabelle 23: Diabetes im SHIP-Kollektiv.....	76
Tabelle 24: 1:1 Matching der Männer.....	76
Tabelle 25: 1:1 Matching der Frauen	77
Tabelle 26: Vergleich der Patienten ohne maligne Neoplasie zu Patienten mit Malignom.....	78
Tabelle 27: Aldosteronkonzentration verschiedener Patienten- bzw. Probanden-Gruppen	79

8 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ARQ	Aldosteron-Renin-Quotient
ATC-Code	Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification Code
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beispielsweise
CT	Computertomographie
CRF	Case Report Form
d. h.	das heißt
ED	Erstdiagnose
EH	Essentielle Hypertonie
ENaC	Epithelialer Na ⁺ -Kanal (engl. epithelial Na ⁺ -channel)
IQR	Interquartilsabstand (engl. interquartile range)
KHK	Koronare Herzkrankheit
MEPHISTO	Multicenter Evaluation of Primary Hyperaldosteronism Diagnostic Testing, Subdifferentiation, Therapy, Outcome and Genetics
MRT	Magnetresonanztomographie
oGTT	Oraler Glucosetoleranztest
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PHA	Primärer Hyperaldosteronismus
py	Pack Years
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RKI	Robert-Koch-institut
RNS	reaktive Stickstoffspezies
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
SHIP	Study of Health in Pomerania
WHR	Waist-to-hip-Ratio
u. a.	unter anderem
z. B.	zum Beispiel

9 Literaturverzeichnis

1. Wolf-Maier, K., et al., *Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States*. JAMA, 2003. **289**(18): p. 2363-9.
2. Lowel, H., et al., [*Epidemiology of hypertension in Germany. Selected results of population-representative cross-sectional studies*]. Dtsch Med Wochenschr, 2006. **131**(46): p. 2586-91.
3. Meisinger, C., et al., *Regional disparities of hypertension prevalence and management within Germany*. J Hypertens, 2006. **24**(2): p. 293-9.
4. Bundesamt, S. *Anzahl der Gestorbenen nach ausgewählten Todesursachen 2015*. 2015 [cited 2018 05.01.2018].
5. Gesellschaft, D.H.e.V.D.-D.H., *ESC Pocket Guidelines, Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie* 2013.
6. Peter Libby, M., Robert O. Bonow, MD, Douglas P. Zipes, MD and Douglas L. Mann, MD, FACC, *Braunwald's Heart Disease* 8th Edition ed. Vol. 1. 2008: Saunders. 2400.
7. Beuschlein, F. and M. Reincke, [*Therapy-resistant hypertension--the endocrinological view*]. MMW Fortschr Med, 2007. **149**(9): p. 29-32.
8. Fischer, E., F. Beuschlein, and M. Reincke, [*Diagnosis of endocrinological hypertension: when to screen, and by which method?*]. Dtsch Med Wochenschr, 2011. **136**(11): p. 537-40.
9. Anderhuber, F., et al., *Waldeyer Anatomie des Menschen*. 19th ed. 2012, Berlin: Walter de Gruyter. p. 582-591, 593f, 855-858.
10. Lüllmann-Rauch, R., *Taschenlehrbuch Histologie*. 2nd ed. 2006, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. p. 421-430, 439, 444-449, 453, 455f.
11. Klinke, R.P., H.-C. Silbernagl, S., *Physiologie*. 5th ed. 2005, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
12. Losel, R.M., et al., *Nongenomic steroid action: controversies, questions, and answers*. Physiol Rev, 2003. **83**(3): p. 965-1016.
13. Simpson, S.A., et al., [*Isolation from the adrenals of a new crystalline hormone with especially high effectiveness on mineral metabolism*]. Experientia, 1953. **9**(9): p. 333-5.
14. Connell, J.M. and E. Davies, *The new biology of aldosterone*. The Journal of endocrinology, 2005. **186**(1): p. 1-20.
15. MacKenzie, S.M., et al., *Local renin-angiotensin systems and their interactions with extra-adrenal corticosteroid production*. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2002. **3**(4): p. 214-21.
16. Marney, A.M. and N.J. Brown, *Aldosterone and end-organ damage*. Clinical science, 2007. **113**(6): p. 267-78.
17. G. Löffler, P.P., C. Heinrich, *Biochemie & Pathobiochemie*. Vol. 8. 2007, Heidelberg: Spinger Medizin Verlag.
18. Reincke, M.S., Lysann; Rump, Lars C., *Normokaliämischer primärer Hyperaldosteronismus*. Dtsch Arztebl 2003; 100(4): A-184 / B-169 / C-165, 2003.
19. George, A.J., W.G. Thomas, and R.D. Hannan, *The renin-angiotensin system and cancer: old dog, new tricks*. Nat Rev Cancer, 2010. **10**(11): p. 745-59.

20. Deshayes, F. and C. Nahmias, *Angiotensin receptors: a new role in cancer?* Trends Endocrinol Metab, 2005. **16**(7): p. 293-9.
21. Funder, J.W., et al., *The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.* J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(5): p. 1889-916.
22. Conn, J.W., *Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome.* The Journal of laboratory and clinical medicine, 1955. **45**(1): p. 3-17.
23. Conn, J.W. and L.H. Louis, *Primary aldosteronism: a new clinical entity.* Trans Assoc Am Physicians, 1955. **68**: p. 215-31; discussion, 231-3.
24. Mulatero, P., et al., *Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents.* J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(3): p. 1045-50.
25. Fishman, L.M., et al., *Incidence of primary aldosteronism uncomplicated "essential" hypertension. A prospective study with elevated aldosterone secretion and suppressed plasma renin activity used as diagnostic criteria.* JAMA, 1968. **205**(7): p. 497-502.
26. Loh, K.C., et al., *Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore.* J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(8): p. 2854-9.
27. Fardella, C.E., et al., *Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology.* J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(5): p. 1863-7.
28. Lim, P.O., et al., *High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population.* J Hum Hypertens, 2000. **14**(5): p. 311-5.
29. Gordon, R.D., et al., *High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension.* Clin Exp Pharmacol Physiol, 1994. **21**(4): p. 315-8.
30. Rossi, G.P., et al., *A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients.* J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(11): p. 2293-300.
31. Mosso, L., et al., *Primary aldosteronism and hypertensive disease.* Hypertension, 2003. **42**(2): p. 161-5.
32. Strauch, B., et al., *Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region.* J Hum Hypertens, 2003. **17**(5): p. 349-52.
33. Douma, S., et al., *Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study.* Lancet, 2008. **371**(9628): p. 1921-6.
34. Stowasser, M., et al., *High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients.* J Hypertens, 2003. **21**(11): p. 2149-57.
35. Young, W.F., *Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome.* Clinical endocrinology, 2007. **66**(5): p. 607-18.
36. Phillips, J.L., et al., *Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma.* J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(12): p. 4526-33.

37. Mulatero, P., et al., *Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(4): p. 1366-71.
38. Young, W.F., Jr., *Minireview: primary aldosteronism--changing concepts in diagnosis and treatment*. Endocrinology, 2003. **144**(6): p. 2208-13.
39. Blumenfeld, J.D., et al., *Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism*. Ann Intern Med, 1994. **121**(11): p. 877-85.
40. Funder, J.W., *Genetic disorders in primary aldosteronism-familial and somatic*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2017. **165**(Pt A): p. 154-157.
41. Gould, E., J. Albores-Saavedra, and J. Shuman, *Pituitary prolactinoma, pancreatic glucagonomas, and aldosterone-producing adrenal cortical adenoma: a suggested variant of multiple endocrine neoplasia type I*. Hum Pathol, 1987. **18**(12): p. 1290-3.
42. Beckers, A., et al., *Aldosterone-secreting adrenal adenoma as part of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): loss of heterozygosity for polymorphic chromosome 11 deoxyribonucleic acid markers, including the MEN1 locus*. J Clin Endocrinol Metab, 1992. **75**(2): p. 564-70.
43. Ferriss, J.B., et al., *Primary hyperparathyroidism associated with primary hyperaldosteronism*. Acta Endocrinol (Copenh), 1983. **103**(3): p. 365-70.
44. Haase, M. and H.S. Willenberg, *Adrenal cortical tumors and multiple endocrine neoplasia-related syndromes*. Minerva Endocrinol, 2009. **34**(2): p. 123-35.
45. Giusti, F., F. Marini, and M.L. Brandi, *Multiple Endocrine Neoplasia Type 1*, in *GeneReviews(R)*, R.A. Pagon, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
46. Klöppel, G., et al., *Endokrines System in Allgemeine und spezielle Pathologie*. 5th ed. 2004, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. p. 996-998, 1018-1022.
47. Boulkroun, S., et al., *Prevalence, clinical, and molecular correlates of KCNJ5 mutations in primary aldosteronism*. Hypertension, 2012. **59**(3): p. 592-8.
48. Scholl, U.I., et al., *Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism*. Nat Genet, 2013. **45**(9): p. 1050-4.
49. Choi, M., et al., *K+ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension*. Science, 2011. **331**(6018): p. 768-72.
50. Beuschlein, F., et al., *Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension*. Nat Genet, 2013. **45**(4): p. 440-4, 444e1-2.
51. Benchetrit, S., J. Bernheim, and E. Podjarny, *Normokalemic hyperaldosteronism in patients with resistant hypertension*. Isr Med Assoc J, 2002. **4**(1): p. 17-20.
52. Kim, H.Y., et al., *Clinical study of adrenal incidentaloma in Korea*. Korean J Intern Med, 2005. **20**(4): p. 303-9.
53. Schwartz, G.L. and S.T. Turner, *Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity*. Clin Chem, 2005. **51**(2): p. 386-94.

54. Hiramatsu, K., et al., *A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients.* Arch Intern Med, 1981. **141**(12): p. 1589-93.
55. Hamlet, S.M., et al., *Is aldosterone/renin ratio useful to screen a hypertensive population for primary aldosteronism?* Clin Exp Pharmacol Physiol, 1985. **12**(3): p. 249-52.
56. Lingam, R.K., et al., *Diagnostic performance of CT versus MR in detecting aldosterone-producing adenoma in primary hyperaldosteronism (Conn's syndrome).* Eur Radiol, 2004. **14**(10): p. 1787-92.
57. Young, W.F., et al., *Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism.* Surgery, 2004. **136**(6): p. 1227-35.
58. Kloos, R.T., et al., *Incidentally discovered adrenal masses.* Endocr Rev, 1995. **16**(4): p. 460-84.
59. Magill, S.B., et al., *Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism.* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(3): p. 1066-71.
60. Bulus, H., et al., *Comparison of laparoscopic and open adrenalectomy.* Acta Chir Belg, 2013. **113**(3): p. 203-7.
61. Jacobsen, N.E., J.B. Campbell, and M.G. Hobart, *Laparoscopic versus open adrenalectomy for surgical adrenal disease.* Can J Urol, 2003. **10**(5): p. 1995-9.
62. Quinkler, M. and P.M. Stewart, *Treatment of primary aldosteronism.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2010. **24**(6): p. 923-32.
63. Meyer, A., G. Brabant, and M. Behrend, *Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism.* World J Surg, 2005. **29**(2): p. 155-9.
64. Pang, T.C., et al., *Outcomes of laparoscopic adrenalectomy for hyperaldosteronism.* ANZ J Surg, 2007. **77**(9): p. 768-73.
65. Sawka, A.M., et al., *Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery.* Ann Intern Med, 2001. **135**(4): p. 258-61.
66. Celen, O., et al., *Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism.* Arch Surg, 1996. **131**(6): p. 646-50.
67. Jeck, T., et al., *Primary aldosteronism: difference in clinical presentation and long-term follow-up between adenoma and bilateral hyperplasia of the adrenal glands.* Clin Investig, 1994. **72**(12): p. 979-84.
68. Sukor, N., et al., *Role of unilateral adrenalectomy in bilateral primary aldosteronism: a 22-year single center experience.* J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(7): p. 2437-45.
69. Ghose, R.P., P.M. Hall, and E.L. Bravo, *Medical management of aldosterone-producing adenomas.* Ann Intern Med, 1999. **131**(2): p. 105-8.
70. Lim, P.O., R.T. Jung, and T.M. MacDonald, *Raised aldosterone to renin ratio predicts antihypertensive efficacy of spironolactone: a prospective cohort follow-up study.* Br J Clin Pharmacol, 1999. **48**(5): p. 756-60.
71. Quinkler, M. and M. Reincke, *[Modern pharmacological aspects of hyperaldosteronism therapy].* Internist (Berl), 2006. **47**(9): p. 953-9.
72. Parthasarathy, H.K., et al., *A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients*

- with hypertension and evidence of primary aldosteronism.* J Hypertens, 2011. **29**(5): p. 980-90.
73. Jeunemaitre, X., et al., *Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension.* Am J Cardiol, 1987. **60**(10): p. 820-5.
 74. de Gasparo, M., et al., *Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro.* J Pharmacol Exp Ther, 1987. **240**(2): p. 650-6.
 75. Milliez, P., et al., *Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism.* J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(8): p. 1243-8.
 76. Mulatero, P., et al., *Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism.* J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(12): p. 4826-33.
 77. Catena, C., et al., *Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment.* Arch Intern Med, 2008. **168**(1): p. 80-5.
 78. Rossi, G.P., et al., *Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism.* Hypertension, 1996. **27**(5): p. 1039-45.
 79. Rossi, G.P., et al., *Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hypertrophy with treatment of primary aldosteronism.* Hypertension, 2013. **62**(1): p. 62-9.
 80. Strauch, B., et al., *Increased arterial wall stiffness in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension.* Am J Hypertens, 2006. **19**(9): p. 909-14.
 81. Born-Frontsberg, E., et al., *Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry.* The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2009. **94**(4): p. 1125-30.
 82. Giacchetti, G., et al., *Aldosterone as a key mediator of the cardiometabolic syndrome in primary aldosteronism: an observational study.* J Hypertens, 2007. **25**(1): p. 177-86.
 83. Campbell, S.E., A.A. Diaz-Arias, and K.T. Weber, *Fibrosis of the human heart and systemic organs in adrenal adenoma.* Blood Press, 1992. **1**(3): p. 149-56.
 84. Conn, J.W., R.F. Knopf, and R.M. Nesbit, *Clinical Characteristics of Primary Aldosteronism from an Analysis of 145 Cases.* Am J Surg, 1964. **107**: p. 159-72.
 85. Rossi, G.P., et al., *Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPHY Study.* Hypertension, 2006. **48**(2): p. 232-8.
 86. Reincke, M., et al., *Risk factors associated with a low glomerular filtration rate in primary aldosteronism.* J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(3): p. 869-75.
 87. Nishimura, M., et al., *Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism.* Am J Kidney Dis, 1999. **33**(2): p. 261-6.
 88. Hollenberg, N.K., *Aldosterone in the development and progression of renal injury.* Kidney Int, 2004. **66**(1): p. 1-9.
 89. Novello, M., et al., *Renal cysts and hypokalemia in primary aldosteronism: results of long-term follow-up after treatment.* J Hypertens, 2007. **25**(7): p. 1443-50.

90. Torres, V.E., et al., *Association of hypokalemia, aldosteronism, and renal cysts*. N Engl J Med, 1990. **322**(6): p. 345-51.
91. Reincke, M., et al., *Is primary aldosteronism associated with diabetes mellitus? Results of the German Conn's Registry*. Horm Metab Res, 2010. **42**(6): p. 435-9.
92. Ronconi, V., et al., *Metabolic syndrome in primary aldosteronism and essential hypertension: relationship to adiponectin gene variants*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2010. **20**(2): p. 93-100.
93. Fallo, F., et al., *Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(2): p. 454-9.
94. Catena, C., et al., *Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(9): p. 3457-63.
95. Corry, D.B. and M.L. Tuck, *The effect of aldosterone on glucose metabolism*. Curr Hypertens Rep, 2003. **5**(2): p. 106-9.
96. Apostolopoulou, K., et al., *Gender differences in anxiety and depressive symptoms in patients with primary hyperaldosteronism: a cross-sectional study*. World J Biol Psychiatry, 2014. **15**(1): p. 26-35.
97. Hanusch, F.M., et al., *Sleep quality in patients with primary aldosteronism*. Hormones (Athens), 2014. **13**(1): p. 57-64.
98. Sonino, N., F. Fallo, and G.A. Fava, *Psychological aspects of primary aldosteronism*. Psychother Psychosom, 2006. **75**(5): p. 327-30.
99. Sonino, N., et al., *Psychological assessment of primary aldosteronism: a controlled study*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(6): p. E878-83.
100. Rocha, R. and J.W. Funder, *The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular system*. Ann N Y Acad Sci, 2002. **970**: p. 89-100.
101. Caprio, M., et al., *Functional mineralocorticoid receptors in human vascular endothelial cells regulate intercellular adhesion molecule-1 expression and promote leukocyte adhesion*. Circ Res, 2008. **102**(11): p. 1359-67.
102. Schupp, N., et al., *Aldosterone causes DNA strand breaks and chromosomal damage in renal cells, which are prevented by mineralocorticoid receptor antagonists*. Horm Metab Res, 2010. **42**(6): p. 458-65.
103. Queisser, N., et al., *Aldosterone induces oxidative stress, oxidative DNA damage and NF-kappaB-activation in kidney tubule cells*. Mol Carcinog, 2011. **50**(2): p. 123-35.
104. Queisser, N., et al., *Aldosterone increases kidney tubule cell oxidants through calcium-mediated activation of NADPH oxidase and nitric oxide synthase*. Free Radic Biol Med, 2011. **51**(11): p. 1996-2006.
105. Queisser, N., et al., *Blood pressure has only minor influence on aldosterone-induced oxidative stress and DNA damage in vivo*. Free Radic Biol Med, 2013. **54**: p. 17-25.
106. Calo, L.A., et al., *Oxidative stress-related proteins in a Conn's adenoma tissue. Relevance for aldosterone's prooxidative and proinflammatory activity*. J Endocrinol Invest, 2010. **33**(1): p. 48-53.
107. Petramala, L., et al., *Oxidative stress in patients affected by primary aldosteronism*. J Hypertens, 2014. **32**(10): p. 2022-9; discussion 2029.
108. Griendling, K.K., D. Sorescu, and M. Ushio-Fukai, *NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease*. Circ Res, 2000. **86**(5): p. 494-501.

109. Madamanchi, N.R., A. Vendrov, and M.S. Runge, *Oxidative stress and vascular disease*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005. **25**(1): p. 29-38.
110. Pitocco, D., et al., *Oxidative stress in diabetes: implications for vascular and other complications*. *Int J Mol Sci*, 2013. **14**(11): p. 21525-50.
111. Grossman, E., et al., *Is there an association between hypertension and cancer mortality?* *The American journal of medicine*, 2002. **112**(6): p. 479-86.
112. Friis, S., et al., *Angiotensin-converting enzyme inhibitors and the risk of cancer: a population-based cohort study in Denmark*. *Cancer*, 2001. **92**(9): p. 2462-70.
113. Armanini, D., et al., *High prevalence of thyroid ultrasonographic abnormalities in primary aldosteronism*. *Endocrine*, 2003. **22**(2): p. 155-60.
114. Turchi, F., et al., *Blood pressure, thyroid-stimulating hormone, and thyroid disease prevalence in primary aldosteronism and essential hypertension*. *Am J Hypertens*, 2011. **24**(12): p. 1274-9.
115. Maniero, C., et al., *Mild hyperparathyroidism: a novel surgically correctable feature of primary aldosteronism*. *J Hypertens*, 2012. **30**(2): p. 390-5.
116. Rossi, E., et al., *Alterations of calcium metabolism and of parathyroid function in primary aldosteronism, and their reversal by spironolactone or by surgical removal of aldosterone-producing adenomas*. *Am J Hypertens*, 1995. **8**(9): p. 884-93.
117. Kaidar-Person, O., G. Bar-Sela, and B. Person, *The two major epidemics of the twenty-first century: obesity and cancer*. *Obes Surg*, 2011. **21**(11): p. 1792-7.
118. Tseng, K.S., et al., *Risk of head and neck cancer in patients with diabetes mellitus: a retrospective cohort study in Taiwan*. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014. **140**(8): p. 746-53.
119. Vucenik, I. and J.P. Stains, *Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations*. *Ann N Y Acad Sci*, 2012. **1271**: p. 37-43.
120. Ager, E.I., J. Neo, and C. Christophi, *The renin-angiotensin system and malignancy*. *Carcinogenesis*, 2008. **29**(9): p. 1675-84.
121. Lever, A.F., et al., *Do inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme protect against risk of cancer?* *Lancet*, 1998. **352**(9123): p. 179-84.
122. Sipahi, I., et al., *Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials*. *Lancet Oncol*, 2010. **11**(7): p. 627-36.
123. Azoulay, L., et al., *Long-term use of angiotensin receptor blockers and the risk of cancer*. *PLoS One*, 2012. **7**(12): p. e50893.
124. Collaboration, A.R.B.T., *Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals*. *J Hypertens*, 2011. **29**(4): p. 623-35.
125. Olin, J.L., A. Veverka, and D.S. Nuzum, *Risk of cancer associated with the use of angiotensin II-receptor blockers*. *Am J Health Syst Pharm*, 2011. **68**(22): p. 2139-46.
126. Yoon, C., et al., *Use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers and cancer risk: a meta-analysis of observational studies*. *CMAJ*, 2011. **183**(14): p. E1073-84.

127. King, S., et al., *Evidence for aldosterone-dependent growth of renal cell carcinoma*. Int J Exp Pathol, 2014. **95**(4): p. 244-50.
128. Ebina, T., et al., [*Adrenal tumors associated with renal cell carcinoma*]. Nihon Jinzo Gakkai Shi, 1990. **32**(7): p. 841-7.
129. Hirose, A., et al., [*A rare case of primary aldosteronism caused by bilateral functioning adrenocortical adenomas with renal cell carcinoma*]. J UOEH, 2005. **27**(4): p. 315-23.
130. Kudoh, S., T. Kawaguchi, and T. Suzuki, [*Two case reports of unilateral adrenal hyperplasia with contralateral renal cell carcinoma*]. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi, 2000. **91**(6): p. 565-9.
131. Parker, T.G. and S.C. Sommers, *Adrenal cortical hyperplasia accompanying cancer*. AMA Arch Surg, 1956. **72**(3): p. 495-9.
132. Swiatkowska-Stodulska, R., et al., [*Clear cell carcinoma of the kidney and Conn's syndrome in a patient with arterial hypertension--a case report*]. Wiad Lek, 2011. **64**(2): p. 104-8.
133. Zinamosca, L., et al., *Primary aldosteronism due to adrenocortical adenoma with concurrent ileum carcinoid tumor: case report*. Endocrine, 2010. **38**(3): p. 313-9.
134. Rossi, E., et al., *Combined Conn's syndrome and subclinical hypercortisolism from an adrenal adenoma associated with homolateral renal carcinoma*. American journal of hypertension, 2008. **21**(11): p. 1269-72.
135. Husmann, G., Kaatsch, P., Katalinic, A., *Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends*. 2010 (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes).
136. Moore, L.E., R.T. Wilson, and S.L. Campleman, *Lifestyle factors, exposures, genetic susceptibility, and renal cell cancer risk: a review*. Cancer Invest, 2005. **23**(3): p. 240-55.
137. Escudier, B., et al., *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2012. **23 Suppl 7**: p. vii65-71.
138. Qayyum, T., et al., *The epidemiology and risk factors for renal cancer*. Curr Urol, 2013. **6**(4): p. 169-74.
139. Riede, U.-N., et al., *Uropoetisches System in Allgemeine und spezielle Pathologie*. 5th ed. 2004, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. p. 844-847.
140. Reincke, P.D.M. <http://www.conn-register.de/>. Else Kröner-Fresenius Conn-Register 10/2008.
141. Funder, J.W., et al., *Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2008. **93**(9): p. 3266-81.
142. Middeke, M., *Arterielle Hypertonie*. 2005: Thieme Verlag.
143. Mainz, G.D.A., http://www.ganzimmun.de/item_doc/lv/umrechnungsfaktoren.pdf. 2009.
144. Regensburg, M.L., <http://leistungsverzeichnis.labor-gaertner.de/details.aspx?id=730>. 2015.
145. Volzke, H., [*Study of Health in Pomerania (SHIP). Concept, design and selected results*]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2012. **55**(6-7): p. 790-4.

146. Medicine, F.C. <http://www.medizin.uni-greifswald.de/cm/fv/index.html>. [Web Page] [cited 2013 9.1.13].
147. Volzke, H., et al., *Cohort profile: the study of health in Pomerania*. Int J Epidemiol, 2011. **40**(2): p. 294-307.
148. Hannemann, A., et al., *Reference intervals for aldosterone, renin, and the aldosterone-to-renin ratio in the population-based Study of Health in Pomerania (SHIP-1)*. Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme, 2010. **42**(6): p. 392-9.
149. Bergstralh, E.J., Kosanke J.L. , *Computerized Matching of Cases to Controls*. 1995.
150. Yeh, M.W., et al., *Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(3): p. 1122-9.
151. Ezzat, S., et al., *Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography*. Arch Intern Med, 1994. **154**(16): p. 1838-40.
152. Aljabri, K.S., et al., *The epidemiology of pituitary adenomas in a community-based hospital: a retrospective single center study in Saudi Arabia*. Ann Saudi Med, 2016. **36**(5): p. 341-345.
153. Petramala, L., et al., *Primary aldosteronism with concurrent primary hyperparathyroidism in a patient with arrhythmic disorders*. Intern Med, 2013. **52**(18): p. 2071-5.
154. Jorde, R., K.H. Bonna, and J. Sundsfjord, *Primary hyperparathyroidism detected in a health screening. The Tromso study*. J Clin Epidemiol, 2000. **53**(11): p. 1164-9.
155. Reiners, C., et al., *[Thyroid gland ultrasound screening (Papillon Initiative). Report of 15 incidentally detected thyroid cancers]*. Internist (Berl), 2003. **44**(4): p. 412-9.
156. Volzke, H., et al., *The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area*. Thyroid, 2003. **13**(8): p. 803-10.
157. Agudo, A., et al., *Impact of cigarette smoking on cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study*. J Clin Oncol, 2012. **30**(36): p. 4550-7.
158. Drings, P., *Rauchen und Krebs*. Der Onkologe, 2003.
159. Zakaria, D. and A. Shaw, *Cancers attributable to excess body weight in Canada in 2010*. Health Promot Chronic Dis Prev Can, 2017. **37**(7): p. 205-214.
160. Storz, P., *Reactive oxygen species in tumor progression*. Front Biosci, 2005. **10**: p. 1881-96.
161. Ip, J.C., et al., *Mutations in KCNJ5 determines presentation and likelihood of cure in primary hyperaldosteronism*. ANZ J Surg, 2015. **85**(4): p. 279-83.
162. Lenzi, L., et al., *A Meta-Analysis of Somatic KCNJ5 K(+) Channel Mutations In 1636 Patients With an Aldosterone-Producing Adenoma*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(8): p. E1089-95.
163. Vouillarmet, J., et al., *Aldosterone-Producing Adenoma With a Somatic KCNJ5 Mutation Revealing APC-Dependent Familial Adenomatous Polyposis*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(11): p. 3874-3878.
164. Greenman, Y., et al., *Thyroid cysts: a new extra-adrenal site of aldosterone synthase expression and increased aldosterone content*. Clin Endocrinol (Oxf), 2007. **66**(6): p. 886-9.

165. Hurst, F.P., et al., *Incidence, predictors and associated outcomes of renal cell carcinoma in long-term dialysis patients*. *Urology*, 2011. **77**(6): p. 1271-6.
166. Ogasawara, M., et al., *Clinical implications of renal cyst in primary aldosteronism*. *Endocr J*, 1996. **43**(3): p. 261-8.
167. Deckers, I.A., et al., *Polymorphisms in genes of the renin-angiotensin-aldosterone system and renal cell cancer risk: interplay with hypertension and intakes of sodium, potassium and fluid*. *Int J Cancer*, 2015. **136**(5): p. 1104-16.

Danksagung

Zunächst möchte ich mich ganz herzlich bei allen Patienten bedanken, die an der MEPHISTO-Studie teilgenommen, ihre Daten zur Verfügung gestellt und so die weitere Erforschung des primären Hyperaldosteronismus möglich gemacht haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Stefanie Hahner für die Überlassung des Dissertationsthemas, die Betreuung und Hilfe, sowie die Möglichkeit Kongresse zu besuchen, meine Ergebnisse dort vorzustellen und schließlich an der Veröffentlichung teilzuhaben.

Auch meiner Betreuerin Frau Dr. Katharina Lang, die mir zuerst physisch bei der Patientenrekrutierung und im Verlauf mit telemedialer Verbindung über den Ärmelkanal hinweg mit Rat und Tat zur Seite stand, möchte ich ganz herzlich danken.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. Anke Hannemann von der Universität Greifswald für die Bereitstellung der Kontrollgruppe und die unkomplizierte und gute Zusammenarbeit, sowie den vielen an der MEPHISTO-Studie Beteiligten in allen deutschen Zentren für ihre Hilfsbereitschaft bei wiederholten Nachforschungen.

Bedanken möchte ich mich zudem bei meinen beiden Mitstreitern Annika Wiest, Moritz Weigel und den vielen weiteren Doktoranden der Endokrinologie der Medizinischen Klinik I für den regen Austausch und die gute Zusammenarbeit.

Bei allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen im endokrinologischen Labor und der kardiologischen Ambulanz möchte ich mich für die stets freundliche Unterstützung während der Rekrutierung der Patienten bedanken.

Meinen beiden Brüdern Michael und Matthias Weber möchte ich von Herzen für Rechtschreibkorrekturen und IT Support, meinem Mann Manuel Köchel für seinen liebevollen und motivierenden Zug in die Bibliothek danken.

Und nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern herzlich danken, die mir Studium und Promotion erst möglich gemacht haben.