

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

**Biochemische Primärdiagnostik
bei Patienten des Conn-Registers:
durchgeführte Diagnostik und Einflussfaktoren
- eine retrospektive Analyse**

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

vorgelegt von
Stefanie Reuschl

aus
München

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. M. Reincke
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Joerg Hasford Priv. Doz. Dr. Beatrice Bachmeier
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. M. Bidlingmaier
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	08.07.2010

Für meine Familie

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

I Einleitung	1
1 Biochemische Primärdiagnostik bei Verdacht auf primären Hyperaldosteronismus	1
2 Pathophysiologie des PHA	1
3 Klinik, Prävalenz und Ätiologie des PHA	3
4 Diagnose, Differentialdiagnose und Therapie	4
4.1 Biochemische Primärdiagnostik.....	4
4.2 Bestätigungstests, Subtyp-Differenzierung und Therapie.....	7
5 Messverfahren für Aldosteron und Renin.....	8
5.1 Kompetitiver Immunoassay	9
5.2 Immunometrischer Sandwich-Assay.....	10
6 Intention des Conn-Registers.....	10
7 Fragestellung der vorliegenden Arbeit	11
II Patienten, Material und Methoden	14
1 Conn-Register	14
2 Teilnehmende Zentren und Patienteneinschlusskriterien	14
3 Ethikkommission und Datenschutz.....	15
4 Datenerfassung und Definitionen	15
4.1 Allgemeines.....	15
4.2 Datenerfassung – biochemische Primärdiagnostik.....	16
4.3 Beschreibungen der durchgeführten Diagnostik – Definitionen.....	17
4.4 Im Zusammenhang mit biochemischer Primärdiagnostik analysierte Parameter – Erfassung im Register und Definitionen.....	18
4.4.1 Medikation	18
4.4.2 Hypokaliämie.....	18
4.4.3 Arterielle Hypertonie	19
4.4.4 Komplikationen bzw. Komorbiditäten.....	19
5 Ausschluss und Datenbereinigung.....	19
5.1 Ausschluss von Patienten	19
5.2 Ausschluss von Messungen.....	20

5.3 Bereinigung der Messwerte.....	21
5.4 Bereinigung des Jahres des Krankheitsverdachts.....	21
5.5 Festlegung erstdiagnostische Maßnahme / erster ARQ	22
6 Labormethodik.....	22
6.1 Aldosteron.....	22
6.1.1 Bestimmung von Aldosteron im Blut	22
6.1.2 Bestimmung von freiem Aldosteron im Urin	26
6.2 Renin	26
6.2.1 Messung der Reninaktivität mittels Immunoassays.....	27
6.2.2 Messung der Konzentration des aktiven Renins	28
7 Statistik	30
III Ergebnisse	30
1 Beschreibung des Patientenguts.....	30
1.1 Patienten.....	30
1.2 Jahr des Krankheitsverdachts	31
1.3 Patientencharakteristika	32
2 Beschreibung der biochemischen Primärdiagnostik.....	35
2.1 Erstdiagnostische Maßnahme.....	35
2.1.1 Erstdiagnostische Maßnahmen verschiedener Zentren.....	36
2.1.2 Erstdiagnostische Maßnahme – Jahr des Krankheitsverdachts	37
2.1.3 Erstdiagnostische Maßnahme – Anteil von Bestätigung- / Differentialdiagnostischen- Tests.....	38
2.2 ARQ-Erstbestimmung.....	39
2.2.1 Patienten ohne ARQ	39
2.2.2 Erster ARQ – Screening, Bestätigungs- oder Differentialdiagnostischer Test.....	40
2.2.3 Zeitdauer Krankheitsverdacht – erster ARQ	40
2.2.4 Wiederholte ARQ-Bestimmung	41
2.2.5 Durchführung Bestätigungs- / Differentialdiagnostischer Test	43
2.2.6 Sachgerechte Durchführung	43
2.2.7 Labor und Methoden.....	48
3 Einflussfaktoren des Aldosteron-Renin-Quotienten.....	59
3.1 Vergleich der Werte unterschiedlicher Assays	59
3.1.1 Aldosteron	59
3.1.2 Renin.....	61
3.1.3 ARQ-Werte verschiedener Assaykombinationen.....	62
3.2 Assayunabhängige Einflussgrößen des ARQs	65

3.2.1 Geschlecht	65
3.2.2 Alter	67
3.2.3 Body-Mass-Index (BMI)	70
3.2.4 Hypokaliämie.....	72
3.2.5 Dokumentierte spätere OP	77
3.2.6 Komplikationen	79
3.2.7 Medikamentenpause (Beta-Blocker)	81
3.2.8 Hypertonie	83
3.3 Korrelation mit freiem Aldosteron im Urin	84
3.3.1 Korrelation Aldosteron im Plasma- Aldosteron im Urin.....	84
3.3.2 Korrelation ARQ- Aldosteron im Urin.....	85
3.4 Vergleich der Werte des ersten ARQs bei Patienten des Conn-Registers mit veröffentlichten Cut-off-Werten	86
IV Diskussion	91
1 Ziel der Arbeit.....	91
2 Stärken und Schwächen retrospektiver Analysen aus Registern	91
3 Vergleich diagnostischer Strategien verschiedener Zentren.....	94
3.1 Erstdiagnostische Maßnahme in der biochemischen Diagnostik	95
3.2 ARQ-Erstbestimmung.....	96
3.2.1 sachgerechte Durchführung	97
3.2.2 Labor und Methoden.....	98
4 Assays und Cut-off-Werte	99
4.1 Assays	99
4.2 Cut-off-Werte.....	102
5 Assayunabhängige Einflussfaktoren des ARQ	104
5.1 Geschlecht, Alter, BMI	105
5.2 ARQ und Hypokaliämie.....	105
5.3 ARQ und Medikation.....	106
5.4 ARQ und Komorbidität bzw. spätere OP.....	108
V Zusammenfassung	110
Literaturverzeichnis	113
Anhang	118
Danksagung.....	121
Lebenslauf	122

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE	Angiotensin-converting-Enzym
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
APA	Aldosteron-produzierendes Adenom
ARQ	Aldosteron-Renin-Quotient
BMI	Body-Mass-Index
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
IHA	Idiopathischer Hyperaldosteronismus
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
MRA	Mineralokortikoid-Antagonisten
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
PAC	Plasmaaldosteronkonzentration
PHA	Primärer Hyperaldosteronismus
PRA	Plasmareninaktivität
PRC	Plasmareninkonzentration
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SEM	Standardfehler
SD	Standardabweichung
UA	Urin-Aldosteron
UKG	Ultrakardiografie

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1.	Regulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
Abbildung 2.	Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) in Abhängigkeit von Aldosteron- und Renin- spiegeln bei primärem Hyperaldosteronismus (PHA) und idiopathischer Hyper- tonie
Abbildung 3.	Anzahl der Patienten pro Zentrum.....
Abbildung 4.	Prozentualer Anteil der Patienten pro Jahr des Krankheitsverdachts
Abbildung 5.	Erstdiagnostische Maßnahmen verschiedener Zentren.....
Abbildung 6.	Prozentualer Anteil des ARQs an erstdiagnostischen Maßnahmen pro Jahr.....
Abbildung 7.	Anzahl verschiedener Erstmaßnahmen pro Jahr.....
Abbildung 8.	Prozentualer Anteil von Screening, Bestätigungs- und differentialdiagnostischen Tests (erstdiagnostische Maßnahme).....
Abbildung 9.	Zeitdauer zwischen Krankheitsverdacht und Bestimmung des ersten ARQs (alle Zentren)
Abbildung 10.	Zeitdauer zwischen Krankheitsverdacht und Bestimmung des ersten ARQs (ver- schiedene Zentren).....
Abbildung 11.	Anzahl der ARQs pro Patient (alle Zentren)
Abbildung 12.	Anzahl der ARQs pro Patient (verschiedene Zentren)
Abbildung 13.	Prozentualer Anteil der Patienten mit adäquater (≥ 7 Tage) bzw. inadäquater Beta- blocker-Pause.....
Abbildung 14.	Prozentualer Anteil der Patienten mit adäquater (≥ 28 Tage) bzw. inadäquater MRA- Pause.....
Abbildung 15.	Plasmakaliumkonzentration zum Zeitpunkt des ersten ARQs.....
Abbildung 16.	Anzahl der ARQ-Erstbestimmungen pro Labor
Abbildung 17.	Anzahl der ARQ-Erstbestimmungen pro Aldosteronassay
Abbildung 18.	Prozentualer Anteil der Aldosteronassays in verschiedenen Laboren.....
Abbildung 19.	Aufteilung der ARQ-Erstbestimmungen in PRA /PRC.....
Abbildung 20.	Anzahl der ARQ-Erstbestimmungen pro Reninassay
Abbildung 21.	Anzahl der PRA /PRC-Erstbestimmungen pro Labor
Abbildung 22.	Prozentualer Anteil der Reninassays in verschiedenen Laboren
Abbildung 23.	Anzahl der ARQ-Erstbestimmungen pro Assaykombination.....
Abbildung 24.	Aldosteronwerte verschiedener Assays
Abbildung 25.	Reninwerte verschiedener Assays (PRA).....
Abbildung 26.	Reninwerte verschiedener Assays (PRC)
Abbildung 27.	ARQ-Werte verschiedener Assaykombinationen (PRA)
Abbildung 28.	ARQ-Werte verschiedener Assaykombinationen (PRC).....

Abbildung 29.	ARQ-Mittelwerte aufgetrennt nach Geschlecht (Adaltis/Adaltis).....
Abbildung 30.	ARQ-Mittelwerte aufgetrennt nach Geschlecht (Adaltis/DiaSorin).....
Abbildung 31.	ARQ-Mittelwerte aufgetrennt nach Geschlecht (Demeditec/CisBio)
Abbildung 32.	ARQ-Mittelwerte verschiedener Altersgruppen, aufgetrennt nach Assaykombinationen (PRA).....
Abbildung 33.	ARQ-Mittelwerte verschiedener Altersgruppen, aufgetrennt nach Assaykombinationen (PRC).....
Abbildung 34.	ARQ-Mittelwerte der verschiedenen Altersgruppen (Adaltis /Adaltis)
Abbildung 35.	ARQ-Mittelwerte der verschiedenen Altersgruppen (Adaltis/Nichols)
Abbildung 36.	ARQ-Mittelwerte der verschiedenen Altersgruppen (Nichols/Nichols).....
Abbildung 37.	Korrelation BMI-ARQ [pg/ml /ng/ml/h] für die Assaykombination Adaltis /Adaltis
Abbildung 38.	ARQ-Mittelwerte normo- und hypokaliämischer Patienten (Adaltis/Adaltis).....
Abbildung 39.	ARQ-Mittelwerte normo -und hypokaliämischer Patienten (DPC/DiaSorin)
Abbildung 40.	ARQ-Mittelwerte normo -und hypokaliämischer Patienten (Nichols/Nichols).....
Abbildung 41.	ARQ-Mittelwerte später operierter und nicht operierter Patienten (Adaltis/Adaltis)
Abbildung 42.	ARQ-Mittelwerte später operierter und nicht operierter Patienten (Adaltis/DiaSorin)
Abbildung 43.	ARQ-Mittelwerte später operierter und nicht operierter Patienten (DPC/DiaSorin)
Abbildung 44.	ARQ-Mittelwerte von Patienten mit /ohne Komplikation (Adaltis/Adaltis).....
Abbildung 45.	ARQ-Mittelwerte von Patienten mit /ohne Komplikation (DPC/DiaSorin).....
Abbildung 46.	ARQ-Mittelwerte bei adäquater bzw. inadäquater Betablocker-Pause (Adaltis/Adaltis)
Abbildung 47.	Korrelation Aldosteron im Plasma (Adaltis)- Aldosteron im Urin (Adaltis)
Abbildung 48.	Korrelation ARQ (Adaltis/Adaltis)- Aldosteron im Urin (Adaltis).....
Abbildung 49.	Korrelation ARQ (Adaltis/DiaSorin)- Aldosteron im Urin (Adaltis).....
Abbildung 50.	Prozentualer Anteil pathologischer ARQs (Adaltis/Adaltis).....
Abbildung 51.	Prozentualer Anteil pathologischer ARQs (DPC/DiaSorin).....
Abbildung 52.	Prozentualer Anteil pathologischer ARQs (Adaltis/Nichols).....
Abbildung 53.	Prozentualer Anteil pathologischer ARQs (Nichols/Nichols).....
Abbildung 54.	Prozentualer Anteil pathologischer ARQs (DPC/Nichols).....
Abbildung 55.	Anzahl pathologischer vs. nicht-pathologischer ARQs pro Assaykombination.....

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1.	Patienten aus verschiedenen Zentren.....
Tabelle 2.	Komplikationen
Tabelle 3.	Aldosteronassays
Tabelle 4.	Charakteristika Aldosteronassays (Herstellerangaben)
Tabelle 5.	Reninassays.....
Tabelle 6.	Charakteristika Reninassays (Herstellerangaben).....
Tabelle 7.	Patienten pro Zentrum
Tabelle 8a.	Patientencharakteristika (Mittelwert \pm SD)
Tabelle 8b.	Komplikationsrate (verschiedene Zentren)
Tabelle 9.	Erstdiagnostische Maßnahmen (alle Zentren)
Tabelle 10.	Prozentualer Anteil von Screening, Bestätigungs- und differentialdiagnostischen Tests (erstdiagnostische Maßnahme).....
Tabelle 11.	Prozentualer Anteil von Screening, Bestätigungs- und differentialdiagnostischen Tests (erster ARQ).....
Tabelle 12.	Anzahl der ARQs pro Patient (Mittelwert \pm SD).....
Tabelle 13.	Prozentualer Anteil der Patienten mit Bestätigungs- / differentialdiagnostischem Test
Tabelle 14.	Betablocker-Pausierung zum Zeitpunkt des ersten ARQs.....
Tabelle 15.	MRA-Pausierung zum Zeitpunkt des ersten ARQs
Tabelle 16.	Anzahl der Antihypertensiva zum Zeitpunkt des ersten ARQs (Mittelwert \pm SD)
Tabelle 17.	Hypokaliämie zum Zeitpunkt des ersten ARQs.....
Tabelle 18.	ARQ-Erstbestimmungen in internen /externen Laboren
Tabelle 19.	Labore verschiedener Zentren
Tabelle 20.	Anzahl der Bestimmungen pro Assay und Labor (Aldosteron).....
Tabelle 21.	Referenzbereiche Aldosteronassays
Tabelle 22.	Anzahl der Bestimmungen pro Assay und Labor (Renin).....
Tabelle 23.	Referenzbereiche Reninassays.....
Tabelle 24.	Anzahl der Bestimmung mit verschiedenen Assaykombinationen
Tabelle 25.	Anzahl der Bestimmungen mit verschiedenen Assaykombinationen pro Labor
Tabelle 26.	Aldosteronwerte verschiedener Assays
Tabelle 27.	Reninwerte verschiedener Assays
Tabelle 28.	ARQ-Werte verschiedener Assaykombinationen (PRA).....
Tabelle 29.	ARQ-Werte verschiedener Assaykombinationen (PRC).....
Tabelle 30.	Mann-Whitney-Test zwischen je zwei Assaykombinationen (AK)
Tabelle 31.	Gegenüberstellung der ARQ-Mittelwerte: Frauen-Männer (PRA)

Tabelle 32.	Gegenüberstellung der ARQ-Mittelwerte: Frauen-Männer (PRC).....
Tabelle 33.	Altersklassen.....
Tabelle 34.	Gegenüberstellung der ARQ-Mittelwerte: Normal- /Übergewichtige (PRA)
Tabelle 35.	Gegenüberstellung der ARQ-Mittelwerte: Normal- /Übergewichtige (PRC)
Tabelle 36.	Korrelation BMI-ARQ.....
Tabelle 37.	Gegenüberstellung der ARQ-Mittelwerte: normokaliämie / hypokaliämie Patienten (PRA).....
Tabelle 38.	Gegenüberstellung der ARQ-Mittelwerte: normokaliämie / hypokaliämie Patienten (PRC).....
Tabelle 39.	Gegenüberstellung der ARQ-Mittelwerte: Normo- und Hypokaliämie zum Zeitpunkt der Bestimmung des ersten ARQs (PRA und PRC).....
Tabelle 40.	Korrelation Kalium-ARQ
Tabelle 41.	Gegenüberstellung später operierter und nicht operierter Patienten (PRA)
Tabelle 42.	Gegenüberstellung später operierter und nicht operierter Patienten (PRC).....
Tabelle 43.	Gegenüberstellung der Patienten ohne bzw. mit Komplikation(en) (PRA).....
Tabelle 44.	Gegenüberstellung der Patienten ohne bzw. mit Komplikation(en) (PRC).....
Tabelle 45.	Gegenüberstellung adäquate bzw. inadäquat Betablocker-Pause (PRA).....
Tabelle 46.	Gegenüberstellung adäquate bzw. inadäquat Betablocker-Pause (PRC).....
Tabelle 47.	Korrelation ARQ-Blutdruck
Tabelle 48.	Cut-off-Werte für verschiedene Assaykombinationen und deren Quelle.....
Tabelle 49.	Anteil pathologischer ARQs in verschiedenen Assaykombinationen

I EINLEITUNG

1 Biochemische Primärdiagnostik bei Verdacht auf primären Hyperaldosteronismus

Aufgrund jüngerer Erkenntnisse ist anzunehmen, dass es sich beim primären Hyperaldosteronismus um eine häufige Erkrankung handelt. Das klassische hypokaliämie Conn-Syndrom ist eine seltene Krankheit mit einer Prävalenz von ca. 1% bei unselektierten Hypertonikern (Ganguly, 1998; Mulatero et al., 2004). Seit Einführung eines Screening-Tests, der nicht das Vorhandensein einer Hypokaliämie voraussetzt, wird die Anzahl der betroffenen Patienten weitaus höher auf 5-13% geschätzt (Schirpenbach and Reincke, 2007). Der primäre Hyperaldosteronismus stellt somit die häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie dar. Bei erfolgreicher Diagnostik ist diese meist effektiv und günstig therapierbar.

Somit ist es von großem Interesse, die bisher sehr uneinheitliche diagnostische Vorgehensweise (Funder et al., 2008; Mulatero et al., 2004) kritisch zu beurteilen und über einen nationalen sowie internationalen Vergleich Standards für eine Qualitätskontrolle zu erarbeiten. Hierbei kommt dem biochemischen Screening eine bedeutende Rolle zu, da es aus einer großen Anzahl von Hypertonikern mit hoher Sensitivität die vom Conn-Syndrom betroffenen Patienten herausfiltern, gleichzeitig auch die Anzahl der falsch positiv getesteten Probanden so gering wie möglich halten soll.

2 Pathophysiologie des primären Hyperaldosteronismus

Das Krankheitsbild des primären Hyperaldosteronismus wird durch eine inadäquat gesteigerte, autonome adrenale Sekretion des Hormons Aldosteron hervorgerufen.

Die Biosynthese des potenten Mineralokortikoids erfolgt in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde über die Vorstufen Desoxycorticosteron, Corticosteron und 18-Hydroxycorticosteron aus Cholesterol. Aldosteron trägt maßgeblich zur Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes bei. Es bewirkt die Steigerung der Rückresorption von Natriumionen im distalen Tubulus und Sammelrohr der Niere (Thomas, 2000b). Osmotisch bedingt wird in Folge dessen auch verstärkt Wasser retiniert, was zu einer Zunahme des extrazellulären Volumens führt. Gleichzeitig findet eine vermehrte Ausscheidung von Kalium und Protonen statt.

Die exzessive Aldosteronproduktion und -sekretion bei Patienten mit Conn-Syndrom resultiert in einem Blutdruckanstieg in Folge der Volumenvermehrung im Extrazellulärraum. Im Falle des klassischen Conn-Syndroms findet sich zusätzlich Hypokaliämie und metabolische Alkalose.

Die Plasmanatriumkonzentration bewegt sich meist im Normbereich, was auf das noch nicht vollständig geklärte Mineralokortikoid-Escape-Phänomen zurückzuführen ist. Unter anderem vermittelt durch eine vermehrte Sekretion des Atrialen Natriuretischen Peptids (ANP) wird bei erhöhtem Natriumgesamtgehalt des Körpers der Natrium retinierende Effekt des Aldosterons abgeschwächt, so dass sich

innerhalb einiger Tage eine Normalisierung der Natriumkonzentration bei persistierender Hypertonie einstellt (Hall et al., 1984).

Im Zuge der Gegenregulation findet sich ein supprimiertes Renin. Aktives Renin ist ein proteolytisches Enzym, das (hauptsächlich) in den juxtaglomerulären Zellen der Niere gebildet wird. Durch seine Wirkung entsteht aus Angiotensinogen Angiotensin I, das durch das Angiotensin-converting-Enzym (ACE) zum biologisch aktiven Angiotensin II umgewandelt wird. Angiotensin II ist der stärkste bekannte physiologische Vasokonstriktor. Daneben stimuliert es das sympathische Nervensystem und ist an der Kontrolle der glomerulären Filtration und des renalen Blutflusses beteiligt (Silbernagl, 1996/2000).

Infolge des Aldosteronexzesses, des konsekutiv erhöhten Blutdrucks (gemessen durch intrarenale Barorezeptoren), der Hypervolämie und der gesteigerten Natriumretention ist die Reninsekretion beim primären Hyperaldosteronismus stark gehemmt (Cartledge and Lawson, 2000; Hartman et al., 2004).

Für die Regulation der Aldosteronsekretion sind physiologisch hauptsächlich das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und Kalium verantwortlich.

Neben dem durch Einwirkung von Renin und Angiotensin-converting-Enzym aus Angiotensinogen entstehenden Angiotensin II führt selbst ein äußerst geringfügiger Kaliumanstieg zu einer deutlichen Zunahme der Aldosteronsekretion (Dluhy et al., 1977). Blutdruckabfall sowie ein niedriger Natriumkörpergehalt, zum Beispiel bei salzarmer Diät, fördert über das RAAS die Freisetzung des Steroidhormons, während eine kochsalzreiche Diät die Aldosteronwerte sinken lässt (Williams and Williams, 2003). ACTH setzt lediglich einen vorübergehenden Stimulus zur Ausschüttung des Mineralokortikoids (Rasmussen, 1986).

Das Vorliegen einer Hypokaliämie hingegen fördert die Renin- und hemmt die Aldosteronsekretion.

Abbildung 1 gibt einen Überblick über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und dessen wichtigste Einflussfaktoren. Ihr sind noch einige weitere, weniger bedeutsame Parameter mit Auswirkung auf die Aldosteronfreisetzung zu entnehmen.

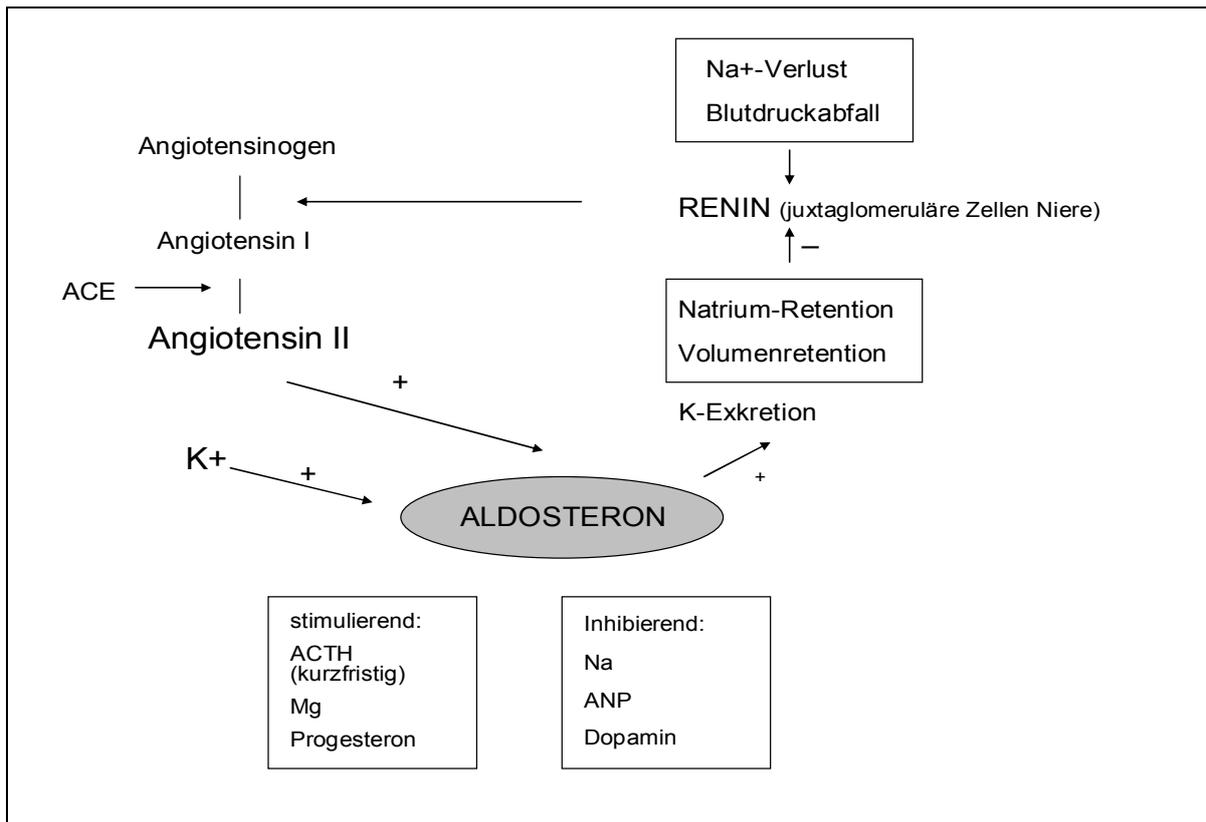


Abbildung 1. Regulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (Ganong, 2001)

Beim Patienten mit Conn-Syndrom ist die physiologische Regulation der Aldosteronsekretion gestört. Abhängig vom Subtyp der Erkrankung liegt meist entweder eine erhöhte Sensitivität oder eine weitgehende Unempfindlichkeit gegenüber Angiotensin II vor. So besteht beim Großteil der Patienten mit idiopathischem Hyperaldosteronismus (IHA) eine gesteigerte Reaktion auf Angiotensin II (Wisgerhof et al., 1978), während lediglich 40% der Aldosteron-produzierenden Adenome (APA) auf diesen Mediator ansprechen (Diederich et al., 2007). APAs reagieren hingegen bevorzugt hypersensitiv auf ACTH (Gordon et al., 1995). Wesentlich ist jedoch, dass die Aldosteronsekretion bei allen Unterformen der Erkrankung zumindest partiell vom physiologischen Regelkreis entkoppelt ist und bis zu einem gewissen Grad autonom stattfindet.

3 Klinik, Prävalenz und Ätiologie des primären Hyperaldosteronismus

In seiner klassischen, erstmalig 1955 von Jerome Conn beschriebenen Form präsentiert sich der primäre Hyperaldosteronismus mit den Leitsymptomen arterielle Hypertonie, Hypokaliämie und metabolische Alkalose (Conn, 1955). Weitere Symptome, wie beispielsweise Muskelschwäche oder Tetanie, sind in der Regel Folge der Hypokaliämie.

Diese klassische Symptomtrias ist allerdings bei weniger als einem Prozent aller Hypertonie-Patienten anzutreffen (Seiler et al., 2004) und nur bei der Minderheit der Conn-Patienten. Der Großteil der Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus ist normokaliämisch, je nach untersuchter Population zwischen 60% und 90% (Mulatero et al., 2004). Auch Patienten mit hypokaliämischem Conn-

Syndrom können phasenweise ein normales Plasmakalium haben, wenn sie eine kochsalzarme Diät einhalten, während die meisten normokaliämischen Patienten auch vorübergehende Phasen der Hypokaliämie durchschreiten. Der normokaliämische Hyperaldosteronismus zeigt in der Regel eine mildere Verlaufsform und präsentiert sich eher symptomarm (Schirpenbach and Reincke, 2007; Young, 2003).

Obwohl Conn selbst schon in den 1960er Jahren die normokaliämische Form des Krankheitsbildes beschrieben hat, wurde erst in den letzten zehn Jahren die Existenz des normokaliämischen primären Hyperaldosteronismus und dessen hohe Prävalenz stärker beachtet und untersucht. Je nach Patientengut und angelegten Diagnosekriterien schwanken die Prävalenzraten zwischen 5-13% aller hypertensiven Patienten (Schirpenbach and Reincke, 2006; Young, 2003). Die Prävalenz unter therapieresistenten Patienten mit schwerer Hypertonie dürfte noch deutlich höher sein und wird mit bis zu 30% angegeben (Rayner et al., 2000). Damit ist der primäre Hyperaldosteronismus als die häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie anzusehen (Diederich et al., 2007).

Ätiologisch liegen dem primären Hyperaldosteronismus zwei Hauptursachen zugrunde: die in ungefähr zwei Drittel der Fälle auftretende bilaterale Nebennierenrindenhypertrophie (idiopathischer primärer Hyperaldosteronismus) und das einseitige Aldosteron-produzierende Adenom, welches für etwa ein Drittel der Fälle verantwortlich ist (Mulatero et al., 2004). Seltene Ursachen können auch die unilaterale Hyperplasie sowie zwei hereditäre Formen des primären Hyperaldosteronismus sein: glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus (Familiärer Hyperaldosteronismus Typ I) und Familiären Hyperaldosteronismus Typ II. Aldosteron produzierende Karzinome sind eine Rarität.

Allen Subtypen gemein ist eine inadäquat gesteigerte Aldosteronproduktion, die zu einer konsekutiven Suppression von Renin führt.

Patienten mit Aldosteron-produzierendem Adenom leiden häufiger unter einer stärkeren Ausprägung der Krankheit mit Hypokaliämie und schwerwiegender Hypertonie, was auf einen oft höhergradigen Mineralokortikoid-Exzess im Vergleich zum idiopathischen Hyperaldosteronismus zurückzuführen ist (Blumenfeld and Vaughan, 1999).

4 Diagnose, Differentialdiagnose und Therapie

Die Diagnostik des Conn-Syndroms setzt sich aus drei Schritten zusammen: Screening, Bestätigungstest bei pathologischem Screening und differentialdiagnostische Subtyp-Differenzierung, falls sich der Bestätigungstest als positiv erweist.

4.1 Biochemische Primäragnostik

Da es sich beim primären Hyperaldosteronismus um die häufigste sekundäre Hypertonieform handelt, gleichzeitig effektive und kostengünstige Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen (Sywak and

Pasieka, 2002), stellt sich die Frage, bei welchen Patienten ein entsprechendes Screening durchgeführt werden soll.

Es sind dies im Wesentlichen Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen: hypokaliämische Hypertonie (spontan oder auch Thiazid-induziert), therapieresistente Hypertonie (d.h. bestehender Hypertonus trotz medikamentöser Dreifachtherapie) oder Vorliegen eines adrenalen Inzidentaloms (Diederich et al., 2007; Mulatero et al., 2005). Auch bei sehr jungen Hypertonie-Patienten oder auffälliger Familienanamnese sollte die Möglichkeit eines primären Hyperaldosteronismus in Erwägung gezogen werden (Funder et al., 2008).

Die Screening-Methode der Wahl ist die Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ) im Plasma (Funder et al., 2008). In vielen Publikationen zum Thema hat sich die gleichzeitige Bestimmung von Aldosteron und Renin als verlässlicher Screening-Test erwiesen, der der Einzelmessung von Aldosteron (oder Renin) überlegen ist (Ganguly, 1998; Schirpenbach and Reincke, 2006; Stowasser and Gordon, 2003; Tiu et al., 2005). Patienten mit Conn-Syndrom können zumindest vorübergehend im Normbereich liegende Aldosteronwerte aufweisen, zum Beispiel bei salzarmer Diät oder in Abhängigkeit von Tagesrhythmik, Medikation und Körperlage. Der Vorteil der Bestimmung des Quotienten liegt darin, dass Renin und Aldosteron meist gleichsinnig verändert werden, so dass die Ratio pathologisch bleibt, auch wenn die Aldosteronwerte normal erscheinen (Schirpenbach and Reincke, 2006; Schwartz and Turner, 2005). Die Aussagekraft einer alleinigen Quantifizierung von Renin ist wegen der hohen Prävalenz der Low-Renin-Hypertension (Fardella et al., 2000) und deren schwieriger Abgrenzung zum primären Hyperaldosteronismus ohnehin äußerst beschränkt.

Abbildung 2 zeigt, dass der ARQ selbst dann pathologisch ist, wenn sich Aldosteron und Renin noch im Normbereich (in der Abbildung grau hinterlegt) befinden. Der Vorteil des Quotienten liegt neben seiner relativen Unabhängigkeit von den Umständen der Blutentnahme, Diät und Medikation (Reincke, 2003) in seiner höheren Sensitivität, was besonders im Frühstadium der Erkrankung und beim wesentlich häufigeren normokaliämischen primären Hyperaldosteronismus (PHA) von Bedeutung ist. Die Veränderungen der Renin- und Aldosteronspiegel isoliert betrachtet müssen zu Beginn der Erkrankung und selbst in deren Verlauf nicht pathognomonisch sein (Seiler and Reincke, 2003; Tanabe et al., 2003), was insbesondere bei der durch geringeren Aldosteronexzess und mildere Verlaufsform geprägten normokaliämischen Form der Erkrankung zum Tragen kommt (Reincke, 2003). Die in der Abbildung angegebenen Prävalenzraten beziehen sich auf hypertensive Patienten.

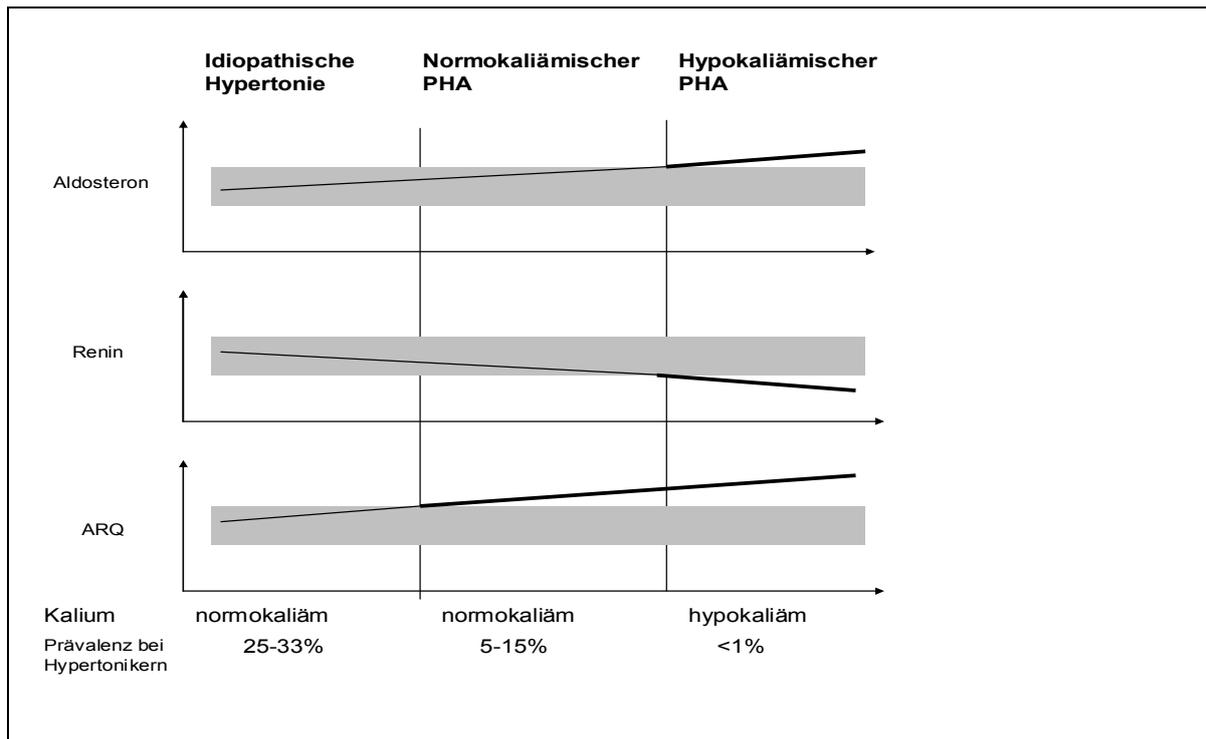


Abbildung 2. Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) in Abhängigkeit von Aldosteron- und Reninspiegeln bei primärem Hyperaldosteronismus (PHA) und idiopathischer Hypertonie

Aufgrund des Überwiegens des normokaliämischen Hyperaldosteronismus ist es nicht sinnvoll, ein Screening mittels Bestimmung des Plasmakaliums anzustrengen.

Die Bestimmung der Plasmareninkonzentration ist der früher üblichen Messung der Plasmareninaktivität heute aus mehreren Gründen vorzuziehen. Hier ist vor allem die bessere Standardisierung und einfachere Durchführung der Messung mittels automatisierter Verfahren und die Unabhängigkeit der PRC vom endogenen Angiotensinogen Spiegel zu nennen (Hartman et al., 2004; Unger et al., 2004), worauf später noch genauer einzugehen sein wird.

Die Probenentnahme sollte vorzugsweise morgens und im Sitzen nach 10-minütiger Ruhepause durchgeführt werden. Eine Hypokaliämie kann zu falsch negativen Befunden führen und muss daher vor Durchführung des Screenings behoben werden (Fogari et al., 2007; Tanabe et al., 2003).

Unerlässlich ist es auch, ein Auge auf die antihypertensive Medikation des Patienten zu werfen. So sollten zumindest Aldosteron-Antagonisten und Betablocker mindestens 4 bzw. 1-2 Wochen vor der Aldosteron-Renin-Bestimmung abgesetzt werden, da ansonsten falsch negative (Aldosteron-Antagonisten) bzw. falsch positive (Betablocker) Ergebnisse zu erwarten sind. Auch andere Antihypertensiva wie ACE-Hemmer, Angiotensin II-Rezeptorblocker und Schleifendiuretika können Einfluss auf den Aldosteron-Renin-Quotienten ausüben, der klinische Effekt ist aber offenbar weniger ausgeprägt (Seifarth et al., 2002). Falls ein Pausieren der antihypertensiven Therapie nicht zu verantworten ist, wird meist eine Umstellung auf Calcium-Antagonisten vom Verapamil-Typ und Alpharezeptor-

blocker empfohlen (Diederich et al., 2007; Funder et al., 2008; Schirpenbach and Reincke, 2007; Seifarth et al., 2002).

Problematisch ist, dass die Ergebnisse des Screenings neben den bereits genannten Einflussfaktoren in hohem Maße vom jeweiligen Messverfahren, Assay und Labor abhängen und dass die publizierten Cut-off-Werte erheblich variieren. Je nach Assay, Bestimmung von Plasmareninaktivität oder -konzentration, untersuchter Studienpopulation und angelegten Diagnosekriterien schwanken die für pathologisch erachteten Werte deutlich (Ferrari et al., 2004; Olivieri et al., 2004; Unger et al., 2004). Außerdem weist die Ratio wie jeder Screening-Test eine hohe Sensitivität bei geringer Spezifität auf. Zur Beurteilung des Screeningtests empfehlen deshalb einige Autoren, auch die Aldosteronkonzentration für sich heranzuziehen, da bei erniedrigten Werten kaum von einem Aldosteronexzess ausgegangen werden kann. Neben dem Vorliegen eines pathologischen Aldosteron-Renin-Quotienten sollte nach diesen Autoren also auch die Plasmaaldosteronkonzentration erhöht sein, um die Rate falsch positiver Resultate des Screening zu reduzieren (Seiler et al., 2004). Allerdings ist dieses Vorgehen nicht unumstritten, da auch Fälle von primärem Hyperaldosteronismus übersehen werden können (Funder et al., 2008). Ein Bestätigungstest bleibt in jedem Fall unerlässlich.

4.2 Bestätigungstests, Subtyp-Differenzierung und Therapie

Es gibt mehrere Möglichkeiten der Bestätigungsdiagnostik. Sie alle basieren auf dem Nachweis einer zumindest teilweise von physiologischen Regulationsmechanismen entkoppelten autonomen Aldosteronsekretion.

Der primär empfohlene Bestätigungstest ist der intravenöse Kochsalzbelastungstest (Diederich et al., 2007; Mulatero et al., 2006). Hierbei wird dem Patienten eine definierte Menge isotoner Kochsalzlösung innerhalb eines gegebenen Zeitrahmens infundiert (meist 2000 ml innerhalb von 4 Stunden). Vor und nach der Kochsalzgabe erfolgt die Bestimmung von Plasmaaldosteronkonzentration und Plasmareninaktivität bzw. -konzentration. Beim nicht autonom Aldosteron-sezernierenden Probanden, also bei essentiellen Hypertonikern, Patienten mit sekundärem Hyperaldosteronismus sowie Gesunden wird die Plasmaaldosteronkonzentration durch die Kochsalzinfusion supprimiert. Patienten mit Conn-Syndrom hingegen lassen eine adäquate Suppression des Aldosterons und entsprechendes Sinken des ARQs vermissen, womit die Diagnose gesichert ist. Von verschiedenen Autoren empfohlene Cut-off-Werte variieren jedoch je nach verwendeten Assays und zugrunde liegender Studienpopulation (Diederich et al., 2007).

Daneben existieren eine Reihe weiterer Bestätigungstests, die nach neuen Praxisleitlinien als äquivalent betrachtet werden können (Funder et al., 2008): orale Kochsalzbelastung, Captopril- und Fludrocortisonsuppressionstest. Beim Conn-Patienten zeigt sich in diesen Tests ebenfalls eine ungenügende Suppression von Aldosteron. Auch der Lasix-Renin-Test wird des Öfteren als Bestätigungs-

test verwendet. Bei diesem Test wird allerdings eine ungenügende Stimulierbarkeit des beim primären Hyperaldosteronismus supprimierten Renins nachgewiesen.

Zur Subtyp-Differenzierung zwischen Aldosteron-produzierendem Adenom (APA) und idiopathischem Hyperaldosteronismus (IHA) gelangen ebenfalls mehrere Verfahren zur Anwendung. Sie ist nötig, da die Unterformen des primären Hyperaldosteronismus unterschiedlich therapiert werden.

Als erste Maßnahme wird oft eine Bildgebung mittels CT oder MRT durchgeführt. Da die Adenome allerdings charakteristischer Weise relativ klein sind (kleiner als 2 cm im Durchmesser), ist die Sensitivität der Bildgebung alleine oft nicht ausreichend (Ganguly, 1998). Außerdem besteht die Gefahr einer falsch positiven Diagnose, da bei 2-10% der Erwachsenen Inzidentalome, also zufällig diagnostizierte, hormonal inaktive Tumoren im Bereich der Nebenniere zu finden sind (Mulatero et al., 2005).

Der Orthostasetest prüft die Reaktion auf Angiotensin II, das in Folge der Orthostase ansteigt. Fällt Aldosteron unter Orthostase ab, so ist von einem Adenom auszugehen, da Patienten mit idiopathischer Hyperplasie hypersensitiv auf Angiotensin II reagieren. Allerdings reagieren auch nicht wenige der Adenome auf einen Angiotensin II-Anstieg, so dass in den meisten Fällen eine Katheterisierung der Nebennierenvenen zur Sicherung der Differentialdiagnose durchgeführt werden muss (Diederich et al., 2007; Mulatero et al., 2005). Der selektive Nebennierenvenen-Katheter ist methodisch aufwendig, wird aber von vielen Autoren als Goldstandard in der Differentialdiagnostik angesehen (Funder et al., 2008).

Therapie der Wahl beim Conn-Adenom ist die unilaterale laparoskopische Adrenaektomie, während beim idiopathischen Hyperaldosteronismus Mineralokortikoid-Antagonisten zur Anwendung kommen. Durch Operation sind ungefähr 50-60% der Patienten mit signifikantem Gradienten in der Nebennierenvenenblutentnahme heilbar, bei den übrigen stellt sich eine signifikante Besserung der Hypertonie ein. Auch bei denjenigen Patienten, die sich einer spezifischen medikamentösen Therapie unterziehen, führt diese zu überzeugendem Behandlungserfolg (Stowasser and Gordon, 2003).

5 Messverfahren für Aldosteron und Renin

Da dem Krankheitsbild des primären Hyperaldosteronismus definitionsgemäß eine gesteigerte autonome Aldosteronsekretion zu Grunde liegt, aus der konsekutiv die Suppression des Renins resultiert, ist es in der biochemischen Diagnostik unerlässlich diese Hormonkonstellation nachzuweisen.

Aldosteron lässt sich sowohl in Plasma und Serum als auch im Urin bestimmen. Allerdings wird nur ein geringer Teil des Aldosterons unverändert im Urin ausgeschieden. Der Großteil liegt in Form der in Leber bzw. Niere gebildeten Metabolite Tetrahydroaldosteron und Aldosteron-18-Glukuronid vor und lässt sich im 24-Stunden-Sammelurin nachweisen.

Renin wird im Plasma gemessen, entweder direkt als Reninkonzentration oder indirekt durch Nachweis der Reninaktivität. Bei der Bestimmung der Reninaktivität inkubiert man eine bestimmte Menge Plasma und ermöglicht dem in der Probe vorhandenen Renin unter standardisierten Bedingungen Angiotensinogen in Angiotensin I umzuwandeln, welches dann pro Plasamenge und Zeiteinheit quantifiziert wird.

Es sind verschiedene Meßverfahren zur Bestimmung von Aldosteron und Reninkonzentration bzw. -aktivität verfügbar.

Aldosteron als kleines Steroidhormon wird meist mit kompetitiven Immunoassays quantifiziert. Bei den gängigsten handelt es sich um Radioimmunoassays oder neuerdings Chemilumineszenzimmunoassays.

Die Quantifizierung der Reninaktivität (entsprechend der pro Zeiteinheit gebildeten Menge an Angiotensin I) wird meist ebenfalls mittels eines kompetitiven Radioimmunoassays durchgeführt, die seit einigen Jahren mögliche Bestimmung der Reninkonzentration mittels immunometrischer Verfahren. Leider stimmen die Ergebnisse der Assays nicht gut überein, was sich nicht nur auf verschiedene Verfahren bezieht, sondern auch auf Assays, die auf der gleichen Methode basieren aber von verschiedenen Anbietern stammen. Auf die verschiedenen Meßmethoden wird zu späterem Zeitpunkt noch genauer eingegangen; an dieser Stelle sollen die zwei wesentlichen Testprinzipien erläutert werden.

5.1 Kompetitiver Immunoassay

Das Testprinzip des kompetitiven Immunoassays besteht darin, dass eine markierte bekannte Menge an Antigen (Tracer) und die gesuchte Menge an Antigen (aus dem Patientenserum, unmarkiert) um eine begrenzte Anzahl von Bindungsstellen am Antikörper konkurriert. Hierbei ist die Affinität des Antikörpers zu markiertem und nicht markiertem Antigen idealerweise gleich.

Die Komplexbildung strebt ein Gleichgewicht nach dem Massenwirkungsgesetz an. Es werden umso weniger markierte Antigene gebunden, je mehr unmarkierte Antigene aus der Probe vorliegen. Deshalb ist der Anteil der gebundenen markierten Antigene umgekehrt proportional der Konzentration der unmarkierten Antigene, also der zu bestimmenden Substanz im Patientenserum (Thomas, 2000a).

Nach der nötigen Inkubationszeit wird freies Antigen von an Antikörper gebundenem Antigen getrennt. Danach erfolgt die quantitative Bestimmung der gebundenen markierten Antigene. Ist das mit dem zu bestimmenden Antigen konkurrierende Antigen radioaktiv markiert, so handelt es sich um einen Radioimmunoassay (RIA). Die Markierung kann auch auf andere Art und Weise erfolgen, beispielsweise mittels Chemilumineszenz. Diese Verfahren heißen dann Chemilumineszenzimmunoassays.

5.2 Immunometrischer Sandwich-Assay

Beim immunometrischen Assay binden die Antigene aus der zu untersuchenden Probe zunächst an eine in relativem Überschuss angebotene Menge an Antikörpern (Fänger-Antikörper). Dann wird ein zweiter, markierter Antikörper hinzugegeben, der mit einem anderen spezifischen Epitop des gebundenen Antigens reagiert (Sandwichbildung) (Thomas, 2000a). Die Aktivität bzw. Konzentration der gebundenen Markierung ist der Antigenkonzentration in der Probe direkt proportional.

Je nach Art der Markierung des zweiten Antikörpers bzw. des Antigens handelt es sich z.B. um einen immunoradiometrischen oder einen immunoluminometrischen Assay. Beim immunoluminometrischen Assay emittiert der markierte Antikörper nach Auslösung einer chemischen Reaktion ein Lichtsignal, das im Luminometer quantitativ erfasst wird.

Weil Steroide (wie Aldosteron), aber auch Moleküle wie Angiotensin I klein sind (360 bzw. 1300 Dalton), bieten sie selten Platz für zwei Epitope für Antikörper. Eine Sandwichbildung ist deshalb nicht möglich, so dass immunometrische Verfahren ausscheiden. Diese eignen sich eher für größere Moleküle, wie das Eiweißhormon Renin.

6 Intention des Conn-Registers

Wie oben bereits erwähnt ist der primäre Hyperaldosteronismus in seiner normokaliämischen Variante eine häufige Erkrankung, die Schätzungen zufolge ungefähr 10% der Hypertoniker betrifft. Dies würde bedeuten, dass in Deutschland bei 25 Millionen Hypertonikern bis zu 2,5 Millionen unter dieser Krankheit leiden (Quinkler and Reincke, 2006).

Epidemiologie und Qualität von Diagnostik und Therapie sind allerdings bisher unzureichend bekannt. National und international bestehen erhebliche Differenzen beim diagnostischen und therapeutischen Procedere. Es ist bisher kaum möglich, unterschiedliche Vorgehensweisen systematisch zu vergleichen und zu beurteilen.

Mit der systematischen Erfassung der relevanten Daten in einem nationalen Conn-Register soll die Grundlage dafür geschaffen werden, Standards für Qualitätskontrolle von Diagnose und Therapie zu erarbeiten und damit eine bessere Betreuung und Behandlung der betroffenen Patienten zu ermöglichen. Auch die Frage der Indikation zum Screening sollte über eine nationale Datenerhebung eventuell besser zu beantworten sein.

Der retrospektiven Erfassung ab 1990 schließt sich eine prospektive Verlaufsbeobachtung an. Durch einen zentrenspezifischen Vergleich und den Erfahrungsaustausch mit dem Ausland kann das Conn-Register wertvolle Informationen über ein in seiner normokaliämischen Variante unzulänglich erforschtes, häufiges Krankheitsbild liefern.

Hierbei ist natürlich prinzipiell im Auge zu behalten, dass die an ein Krankheitsregister sinnvoll zu stellenden Fragen gewissen Beschränkungen unterliegen. Retrospektiv können nur Daten erfasst wer-

den, die zum jeweiligen Diagnose- und Therapiezeitpunkt erhoben worden sind. Die Bedingungen der Untersuchung und Behandlung sind im Nachhinein nicht kontrollierbar und oftmals nicht einmal sicher nachzuvollziehen. Des Weiteren ist zu erwarten, dass nicht in allen Fällen eine lückenlose Dokumentation der Epikrise vorliegt und in nicht wenigen Fällen der Kontakt zu den Patienten abgerissen ist bzw. die Verdachtsdiagnose nicht konsequent verfolgt worden ist. Auch in der prospektiven Phase ist zumindest bis zum Vorliegen eindeutiger evidenzbasierter Richtlinien kein einheitliches Procedere der teilnehmenden Zentren zu erwarten. Es liegen also unterschiedlichste Vorgehensweisen und Umstände vor, eine Problematik, die bei einer multizentrischen Studie die vergleichende Beurteilung der Informationen nicht gerade erleichtert.

Einem Register kommt aus diesem Grund vor allem die Aufgabe zu, Fragen aus dem Bereich der deskriptiven und analytischen Epidemiologie zu beantworten. Es kann beispielsweise untersucht werden, welche Diagnoseverfahren angewandt und wie diese durchgeführt wurden. Hingegen ist es mit Hilfe eines retrospektiven Registers zum Beispiel nicht möglich Cut-off-Werte festzulegen, die den Verdacht auf ein Conn-Syndrom rechtfertigen. Solche Ergebnisse können nur im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie unter standardisierten Bedingungen und mit einem der Fragestellung adäquaten Vorgehen prospektiv gewonnen werden.

7 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Der biochemischen Primärdiagnostik kommt eine bedeutende Rolle in der Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus zu: Sie soll aus der großen Anzahl an Hypertonikern diejenigen erfassen, die an primärem Hyperaldosteronismus leiden.

Da Patienten mit Conn-Syndrom auch unabhängig von der Höhe des Blutdrucks ein erhöhtes Risiko für Endorganschäden haben, das von der Höhe des Aldosteronspiegels abhängig zu sein scheint (Rocha and Stier, 2001), und effektive und günstige Therapiemöglichkeiten gegeben sind, ist die Qualität des Screenings von besonderer Relevanz.

Die Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotienten ist als Screeningmethode heutzutage international anerkannt, wobei diese in unterschiedlichen Ländern und Zentren zu verschiedenen Zeitpunkten zur routinemäßigen Anwendung gelangte (Mulatero et al., 2004).

Trotzdem ist auch heute noch eine große Uneinheitlichkeit gegeben, was die Durchführung und Bewertung des Screenings betrifft. So wird mit unterschiedlichen Laborverfahren gearbeitet, es werden verschiedene Parameter gemessen (Reninaktivität vs. Reninkonzentration) und selbst bei gleicher Methode oft unterschiedliche Cut-off-Werte angelegt. Ein einheitlicher Grenzwert für die Aldosteron-Renin-Ratio kann deshalb nicht angegeben werden. Es gibt keinen ausreichend evaluierten Gold-Standard bezüglich der Bewertung des Quotienten. Insbesondere die Differenzierung zur Low-Renin-Hypertension ist schwierig. Auch fehlt es an verlässlichen, wissenschaftlich fundierten Standards bezüglich der Indikation zum Screening (Quinkler et al., 2002).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, eine retrospektive Analyse der biochemischen Primärdiagnostik bei Patienten des Conn-Registers vorzunehmen.

Auf der einen Seite soll untersucht werden, wie die biochemische Primärdiagnostik bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf das Vorliegen eines Conn-Syndroms bestand, in den verschiedenen Zentren durchgeführt wurde.

Hierbei ist es im Rahmen der Fragestellung interessant, welche erstdiagnostischen Maßnahmen ergriffen wurden und welche Rolle der Aldosteron-Renin-Quotient in der biochemischen Primärdiagnostik eingenommen hat. Auch ist ein Auge auf die Durchführung der ARQ-Bestimmung als empfohlenes Screening zu werfen, was unter anderem die Frage einschließt, ob Medikamente adäquat pausiert und eventuelle Hypokaliämie zum Zeitpunkt der Messung ausgeglichen wurde. Des Weiteren erfolgt eine Betrachtung des zeitlichen Rahmens, in dem die Primärdiagnostik durchgeführt wurde.

Da Unterschiede zwischen verschiedenen Messmethoden bestehen und daher auch das jeweilige Labor Einfluss auf das Ergebnis der Aldosteron- und Reninbestimmungen nimmt (Schirpenbach et al., 2006a), wird untersucht, mit welchen Assays und in welchen Laboren die Proben gemessen wurden. Ob Bestätigungs- bzw. Differentialdiagnostische Tests durchgeführt wurden, bzw. ob die ARQ-Erstbestimmung bereits im Rahmen eines Funktionstests stattgefunden hat oder wiederholt wird, kann Hinweise darauf geben, welcher Stellenwert dem biochemischen Screening zukam und welche Bedeutung den Ergebnissen der biochemischen Primärdiagnostik beigemessen wurde.

Bei alledem wird auch betrachtet, ob sich zwischen den einzelnen Zentren Unterschiede ergeben und welchen Veränderungen die biochemische Primärdiagnostik im Verlauf des Beobachtungszeitraumes (1990-2006) unterliegt.

Auf der anderen Seite sollen verschiedene Einflussfaktoren auf den Aldosteron-Renin-Quotienten untersucht werden.

Weil ein Einfluss des angewandten Assays auf die zu erwartenden Ergebnisse vorliegt, werden als erstes die mit unterschiedlichen Assays gemessenen Werte gegenübergestellt. Hierbei werden sowohl Aldosteron- und Reninbestimmungen mit verschiedenen Assays einzeln, als auch verschiedene Methodenkombinationen bei der Berechnung des ARQs verglichen. Da es sich um unterschiedliche Parameter handelt, wird zwischen der Bestimmung von Plasmareninkonzentration und -aktivität differenziert. Zudem liefern PRC und PRA aufgrund der unterschiedlichen Einheiten und Größenordnungen völlig verschiedene Aldosteron-Renin-Quotienten.

Da die Cut-off-Werte des Screenings noch immer kontrovers diskutiert werden (Diederich et al., 2007), ist es interessant, welche Aldosteron-Renin-Quotienten sich im Kollektiv der Patienten mit hochgradigem Verdacht auf Conn-Syndrom ergeben und wie viele davon sich nach heutigen Kriterien als pathologisch erweisen.

Der Einfluss anthropometrischer Variablen (Geschlecht, Alter, BMI), laborchemischer Größen wie beispielsweise Plasmakaliumkonzentration und Medikation zum Zeitpunkt der ARQ-Bestimmung wird ebenso betrachtet wie Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen biochemischer Diagnostik und bestehender Hypertonie bzw. cerebrovaskulären, kardialen und weiteren Komorbiditäten.

Zusammenfassend sollen also retrospektiv die Vorgehensweise der verschiedenen Zentren bei der biochemischen Primärdiagnostik und deren Resultate verglichen werden. Aus dem jeweiligen Prozedere und dessen Ergebnissen, werden mögliche Schlüsse auf das adäquate Vorgehen und die Einflussfaktoren des biochemischen Screenings gezogen werden. Nicht zuletzt ist es interessant, welche Eigenschaften das auf primären Hyperaldosteronismus verdächtige Patientengut charakterisieren, und ob diese in Zusammenhang mit den Ergebnissen der biochemische Primärdiagnostik stehen.

II Patienten, Material und Methoden

1 Conn-Register

Das Deutsche Conn-Register wird geführt von der Sektion Nebenniere der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. Es ist eine retro- und prospektive offene Datenerhebung mit einer Studiendauer von mindestens 10 Jahren geplant, bei der die Anzahl der Patienten im Register nicht begrenzt ist. Die Teilnahme soll prinzipiell allen endokrinologischen und Hochdruckzentren sowie allen Praxen in Deutschland freistehen (Satzung, Ethikkommissionsantrag). Genauere Informationen sind der website www.conn-register.de zu entnehmen.

Gegenstand dieser Arbeit sind die retrospektiv erhobenen Daten bis zum 15.03.2007.

2 Teilnehmende Zentren und Patienteneinschlusskriterien

Im Conn-Register waren bis zum 15.03.2007 insgesamt 554 Patienten registriert. Diese Patienten stammen aus folgenden fünf teilnehmenden Institutionen:

Tabelle 1. Patienten aus verschiedenen Zentren

Zentrum	Patientenanzahl
alle Zentren	n= 554
Klinikum der LMU München <ul style="list-style-type: none">• Medizinische Klinik Innenstadt• Institut für Prophylaxe und Epidemiologie der Kreislaufkrankheiten	n= 294
Universitätsklinikum Freiburg (Abteilung Innere Medizin)	n= 78
Universitätsklinikum Würzburg (Medizinische Klinik und Poliklinik I)	n= 68
Ruhr-Universität Bochum (Marienhospital Herne)	n= 61
Universitätsklinikum Berlin Charité (Campus Mitte)	n= 53

In die retrospektive Datenerhebung eingeschlossen wurden alle Patienten, die aufgrund eines Conn-Syndroms oder unter Verdacht auf ein Conn-Syndrom an diesen Kliniken von 01.01.1990 bis 01.06.2006 behandelt wurden und bei denen die Dokumentationslage eine Auswertung sinnvoll erscheinen ließ.

An dieser Stelle ist ausdrücklich darauf hinzuweisen, dass bei den Fällen nicht von gesichertem primären Hyperaldosteronismus auszugehen ist. Da es sich um eine retrospektive Datenerhebung handelt, ist es nicht möglich, eine standardisierte Diagnosesicherung einzufordern. Ins Register aufgenommen wurden alle Patienten, die auf Conn-Syndrom suspekt waren. Es kommt allerdings nicht selten vor, dass der Verdacht nicht konsequent verfolgt wurde bzw. dies zumindest anhand der verfügbaren Daten nicht nachvollziehbar war. So kommt es, dass sich alle Auswertungen auf ein Kollektiv beziehen, das aufgrund seines klinischen und laborchemischen Gesamteindrucks den Verdacht eines primären Hyperaldosteronismus rechtfertigt, aber keinen einheitlichen Diagnosekriterien genügen

kann. Diese Patientenauswahl gewährleistet aber auch, dass gerade diejenigen Patienten erfasst werden, die sich anhand bisher angelegten Screeningkriterien der weiteren Diagnostik eventuell entziehen würden, deren Suszeptabilität aber im Gesamteindruck durchaus gegeben ist.

Allgemeine Ausschlusskriterien bezüglich der Aufnahme ins Register gab es nicht. Einige Patienten wurden allerdings nachträglich wieder aus dem Register entfernt, da der Verdacht auf primären Hyperaldosteronismus anhand der erfassten Daten nicht nachvollziehbar bzw. nahezu ausgeschlossen erschien, sie sind in Tabelle 1 bereits nicht mehr aufgeführt.

Hierbei handelte es sich um insgesamt 17 Patienten. Neben einem exotischen Fall (Conn-Adenom mit Schrumpfniere) bzw. fälschlich aufgenommenen Patienten mit wahrscheinlicher Nierenarterienstenose (n=2) wurden 14 weitere Patienten wegen normalem Aldosteron-Renin-Quotienten oder nicht ausreichender Diagnostik, letztlich aufgrund einer Befundlage, die einen Verdacht auf Conn-Syndrom nicht rechtfertigte, exkludiert.

3 Ethikkommission und Datenschutz

Da es sich um eine kontrollierte retrospektive Datenerhebung handelt, fallen keine ethisch oder rechtlich relevanten Probleme an. Den Patienten erwachsen aus ihrer Führung im Register keine Nachteile. Ein positives Votum der Ethikkommission liegt vor.

Zur Gewährleistung des Datenschutzes ist eine komplette Pseudonymisierung der Daten unter Verwendung rein numerischer Verfahren erfolgt. Zentral kann nur auf diese Daten zugegriffen werden. Somit ist sichergestellt, dass keine personenbezogenen Daten, wie Name oder Adresse aus der zentralen Datenbank ersichtlich sind.

4 Datenerfassung

4.1 Allgemeines

Die Datenerfassung wurde im Zeitraum von Juli 2006 bis März 2007 durch geschulte Mitarbeiter des Registers vor Ort vorgenommen. Bei diesen handelte es sich um Medizindoktoranden. In München waren aufgrund der größeren Patientenanzahl drei Doktoranden an der Datenerfassung beteiligt, die auch die Freiburger Daten erhoben haben. Die drei anderen Zentren in Bochum, Würzburg und Berlin stellten je einen Doktoranden.

Es existierte ein Handbuch zur Dateneingabe; zusätzlich wurden alle auswärtigen Datenerfasser in München geschult, um eine einheitliche Datenerhebung zu gewährleisten. Standardisierte Eingabefelder und eine stetige Absprache zwischen den Doktoranden trugen ebenfalls dazu bei, den subjektiven Faktor bei der Auswahl und Eingabe der relevanten Daten so gering wie möglich zu halten.

Als Datenquelle dienten die archivierten Krankenakten sowie teilweise auch computerbasierte klinische Informations- und Laborsysteme. Es wurde jeweils die gesamte Krankenakte des Patienten analysiert. Ab dem Zeitpunkt, an dem der Verdacht auf primären Hyperaldosteronismus erstmals ersichtlich war, wurden alle relevanten Daten dokumentiert.

Neben personenbezogenen Daten wie Geburtsdatum und Geschlecht sind im Wesentlichen folgende Informationen soweit vorhanden ins Register aufgenommen worden:

- anamnestische Daten (beispielsweise bezüglich Hypertonie, genetisch bedingten Erkrankungen, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie)
- ambulante Vorstellungen und Klinikaufenthalte mit Angaben bezüglich BMI, Blutdruck, Medikation und Labor
- Ergebnisse von Funktionstests (Bestätigungstests und differentialdiagnostische Tests)
- Befunde technischer Untersuchungen und bildgebender Verfahren (EKG, 24h-Langzeitblutdruckmessung, CT, MRT, Szintigrafie, Sonografie, Echokardiografie)
- aufgetretene Komplikationen (cerebrovaskuläre, kardiale, hypertensives Organversagen und andere) und Komorbiditäten (unter anderem: Diabetes mellitus, Hyperlipidämie)
- operative Therapie (Adrenalektomie) und Histologie

Die Datenerfassung folgte computergestützt einer vorgegebenen Maske, die allerdings auch ein Freitextfeld zur Vermerkung von besonderen Umständen bereithielt. Beispiele für die zur Dateneingabe bereitstehende Computermaske finden sich im Anhang.

4.2 Datenerfassung – biochemische Primärdiagnostik

Bei den in vorliegender Arbeit analysierten Aldosteron- und Reninwerten handelt es sich um singuläre Bestimmungen von Aldosteron und/oder Renin (Screening) oder um Basalwerte eines Bestätigungs- oder differentialdiagnostischen Funktionstests.

Diese wurden auf zwei verschiedene Art und Weisen erfasst: Singuläre Bestimmungen von Aldosteron und Renin (Screening), wurden im Rahmen der Dokumentation einer ärztlichen Untersuchung ins Register eingegeben. Sind die Aldosteron und/oder Reninwerte die Basalwerte eines Bestätigungs- oder differentialdiagnostische Funktionstests, so erfolgte die Dokumentation als Test. Dies ist insofern von Bedeutung, da bei den Funktionstests einige Angaben fehlen, die im Rahmen einer normalen Untersuchung mit singulärer Blutentnahme festgehalten wurden.

Es ist immer das genaue Datum der Blutentnahme für die Aldosteron- bzw. Reninbestimmung und die jeweilige der Krankenakte bzw. dem Laborinformationssystem zu entnehmende Einheit der beiden Hormone festgehalten worden. Für die Auswertung sind alle Werte in folgende Einheiten umgerechnet worden: pg/ml (Aldosteron), mU/l (Plasmareninkonzentration), ng/ml/h (Plasmareninaktivität).

In jedem Fall wurde vermerkt, ob bzw. wie lange Mineralokortikoid-Antagonisten und Betablocker zum Zeitpunkt der Aldosteron- /Reninbestimmung pausiert wurden, da diesen Medikamenten der größte Einfluss auf den Quotienten zukommt. Auch das Labor, in dem die Probe gemessen wurde, ist

dokumentiert, da es sonst nicht möglich wäre, das angewandte Messverfahren in Erfahrung zu bringen.

Welche Assays zum Einsatz kamen ist im Register nicht erfasst, sondern wurde im Rahmen dieser Dissertation erhoben. Diese Information lässt sich nicht aus der Krankenakte bzw. dem klinischen Informations- und Laborsystem ersehen. Deshalb mussten durch persönliche Kontaktaufnahme mit den jeweiligen Laboren in umfangreicher Recherche die dort zum Zeitpunkt der vorliegenden Aldosteron- /Reninbestimmungen angewandten Assays in Erfahrung gebracht werden. Dies gestaltete sich vor allem deshalb schwierig, weil die Messverfahren für Aldosteron bzw. Renin im Laufe des Beobachtungszeitraums von 15 Jahren teilweise mehrmals pro Labor gewechselt wurden. Nicht wenige Bestimmungen lagen zudem 10 und mehr Jahre zurück. Das genaue Datum der Verfahrenswechsel und die in den frühen 1990er Jahren angewandten Assays war meist nicht einfach zu ermitteln, nicht zuletzt da die damals verantwortlichen Mitarbeiter oftmals nicht mehr im Labor tätig waren und eine standardisierte Dokumentation nicht stattgefunden hat. Auch die laboreigenen Referenzbereiche stimmen nicht immer mit den Angaben der Packungsbeilage überein und mussten deshalb erfragt werden. Letztendlich konnten jedoch in den allermeisten Fällen verlässliche Informationen bezüglich des Messverfahrens eruiert werden, so dass nur sechs ARQ-Erstbestimmungen aus diesem Grund aus der Analyse der Einflussfaktoren des ARQs ausgeschlossen werden mussten.

Nicht nachvollziehbar waren in den allermeisten Fällen die Umstände der Blutentnahme. Es liegen also keine Informationen bezüglich der Uhrzeit der Probenentnahme und der Körperlage des Probanden (liegend/aufrecht) vor.

Im Rahmen einer ärztlichen Untersuchung, d.h. zum Screening, findet sich, falls der Datenquelle zu entnehmen, zusätzlich die Dokumentation der Plasmakonzentrationen von Natrium und Kalium am Tag der Quotienten-Bestimmung.

Des Weiteren sind relativ zeitnah zur Aldosteron- /Reninbestimmung, d.h. zum selben stationären Aufenthalt bzw. zur zeitnächsten ärztlichen Untersuchung, Angaben bezüglich BMI und Blutdruckwerten dokumentiert. Auch findet sich des Öfteren eine Messung des im Urin ausgeschiedenen freien Aldosterons.

Diese eben beschriebenen Angaben sind zum Zeitpunkt eines im Rahmen von Funktionstests bestimmten Aldosteron-Renin-Quotienten im Register nicht festgehalten worden.

4.3 Beschreibung der durchgeführten Diagnostik – Definitionen

Als Beginn des *Verdachts auf primären Hyperaldosteronismus* wurde das Datum der ersten im Register dokumentierten Vorstellung beim Arzt festgelegt. Dies macht Sinn, da das Aufkommen eines aus der Krankenakte ersichtlichen Verdachts im Normalfall auch in dieser Form dokumentiert wurde.

Die *erstdiagnostische Maßnahme* beschreibt die erste im Register erfasste Bestimmung von Aldosteron und/oder Renin im Blut oder Quantifizierung von freiem Aldosteron im Urin. Hierbei spielt es

keine Rolle, ob die Blutparameter bereits im Rahmen eines Bestätigungs- bzw. differentialdiagnostischen Funktionstests erhoben wurden. Auch solitäre Bestimmung von Aldosteron bzw. Renin wird als erstdiagnostische Maßnahme gewertet.

Für den *ersten Aldosteron-Renin-Quotienten* ist hingegen die gleichzeitige Messung beider Hormone im Blut vorausgesetzt, entweder als Basalwert eines Funktionstests oder als einfaches Screening.

Des Weiteren wird thematisiert, ob ein *Bestätigungs- oder differentialdiagnostischer Test* durchgeführt wurde. Als Bestätigungstests gelten intravenöser oder oraler Kochsalzbelastungstest, Captopriltest, Fludrocortison-Test und Lasix-Renin-Test, da bei letzterem meist darauf geachtet wurde, ob sich Renin unter Lasixgabe adäquat supprimieren lässt. Auch die Bestimmung von freiem Aldosteron im Urin ist als Bestätigungstest zu werten.

Differentialdiagnostische Tests stellen der Orthostasetest, die Nebennierenvenenblutentnahme, Bildgebung mittels CT oder MRT und Dexamethason-Hemmtest dar. Letzterer dient zum Nachweis des seltenen Glukokortikoid-supprimierbaren Hyperaldosteronismus (Familiärer Hyperaldosteronismus Typ I).

4.4 Im Zusammenhang mit biochemischer Primärdiagnostik analysierte Parameter - Erfassung im Register und Definitionen

4.4.1 Medikation

Zum Arztbesuch ist die antihypertensive Medikation im Register dokumentiert. Als Antihypertensiva gelten: Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmer, Diuretika (unterteilt in Schleifendiuretika, Thiazide und kaliumsparende Diuretika), α 1-Blocker, α 2-Agonisten, Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten, Vasodilatoren neben Betablocker und Mineralokortikoid-Antagonisten.

4.4.2 Hypokaliämie

Ob ein Patient unter Hypokaliämie leidet, wurde im Register auf zweierlei Weisen erfasst: einerseits über Dokumentation der Plasmakaliumkonzentration und gegebenenfalls nötiger medikamentöser Kaliumsubstitution im Rahmen von Untersuchungen. Zum anderen als aufgetretenes Ereignis ohne genauen Wert, beispielsweise aus Anamnese oder Arztbrief (anamnestische Hypokaliämie).

Hypokaliämie als *Merkmal* wird dann angenommen, wenn der Patient mindestens einmal im Register eines der folgenden Kriterien erfüllt: Plasmakaliumkonzentration unter 3,5 mmol/l (ohne die gleichzeitige Einnahme von Schleifendiuretika), Kaliumsubstitution und/oder anamnestische Hypokaliämie.

Bei Durchführung eines Funktionstests wurde kein Plasmakaliumwert zum Zeitpunkt des Tests erfasst, da meist keine Bestimmung am Testtag durchgeführt wurde, bzw. keine Dokumentation in der Krankenakte vorlag.

4.4.3 arterielle Hypertonie

Zu Untersuchungen, also zeitnah zu Aldosteron- und/oder Reninwerten, die nicht im Rahmen eines Funktionstests gemessen wurden, sind falls der Krankenakte zu entnehmen, drei spontane Blutdruckmessungen im Register erfasst worden, von denen für die Auswertung der höchste der drei Werte herangezogen wurde. Diese Information ist zu Funktionstests nicht verfügbar.

Des Weiteren liegen in den meisten Fällen Informationen über das Jahr des anamnestischen Beginns der arteriellen Hypertonie vor.

Das Bestehen einer linksventrikulären Herzhypertrophie als Folgeerscheinung einer arteriellen Hypertonie findet sich im Conn-Register als Befund einer Echokardiografie oder als positives Linksherzhypertrophiezeichen im EKG, entsprechend einem Sokolow-Index $>3,5$ oder einem Lewis-Index $>1,5$. Auch der überdrehte Linkslagetyp im Echokardiografiebefund weist auf eine Linksherzhypertrophie hin.

Weitere möglicherweise unter anderem auf den Hypertonus zurückzuführende Ereignisse oder Erkrankungen, wie beispielsweise Myokardinfarkt und chronische Herzinsuffizienz, wurden unter Komplikationen erfasst.

4.4.4 Komplikationen bzw. Komorbiditäten

Das Conn-Register dokumentiert eine ganze Reihe von Komplikationen, von denen die für die vorliegende Auswertung herangezogenen in Gruppen unterteilt wurden:

Tabelle 2. Komplikationen

Komplikation(en)	
cerebrovaskuläre Komplikationen	<ul style="list-style-type: none">• cerebrovaskuläre Stenose• TIA• PRIND• Schlaganfall
kardiale Komplikationen	<ul style="list-style-type: none">• Angina pectoris• koronare Angioplastie• Myokardinfarkt
hypertensives Organversagen	<ul style="list-style-type: none">• Herzinsuffizienz• Niereninsuffizienz
Vorhofflimmern	

Die Komplikationen wurden im Register mit dem Jahr ihres Auftretens dokumentiert.

5 Ausschluss und Datenbereinigung

5.1 Ausschluss von Patienten

Von den Patienten des Conn-Registers wurden für die Analyse der biochemischen Primärdiagnostik diejenigen ausgeschlossen, bei denen keine biochemische Diagnostik durchgeführt wurde bzw. keine dokumentierte Aldosteron- oder Reninbestimmung vorlag. Dies war bei 32 Patienten der Fall.

Nicht aus der Analyse herausgenommen wurden Patienten, die aufgrund ihres klinischen Gesamteindrucks den Verdacht eines Conn-Syndroms rechtfertigten, auch wenn die biochemische Diagnostik teilweise für primären Hyperaldosteronismus eher untypische Werte lieferte. Diese Patienten sind interessant, da sie eventuell der Bewertung des Aldosteron-Renin-Quotienten neue Aspekte hinzufügen können bzw. bisherige Annahmen in Frage stellen.

Die Analyse basiert insgesamt auf 522 Patienten.

5.2 Ausschluss von Messungen

Aus der Analyse aller vorliegenden 1316 Aldosteron- und/oder Reninwerte und deren Einflussfaktoren wurden unplausible, offensichtlich fehlerhafte Bestimmungen, sowie Daten, die aufgrund der Dokumentationslage nicht ausreichend interpretierbar waren, ausgeschlossen.

Zunächst wurden 18 Messungen ausgeschlossen, da sie offensichtlich versehentlich zwei Mal eingegeben worden waren. 15 Doppeleingaben wurden anhand gleicher Werte und gleichem Testdatum identifiziert. Bei drei Messungen waren Aldosteron und Renin am selben Tag bestimmt und einzeln dokumentiert worden; diese Bestimmungen wurden zusammengeführt.

Aufgrund der Abhängigkeit der erzielten Ergebnisse vom angewandten Messverfahren ist eine Beurteilung des Messwertes nicht sinnvoll, wenn nicht bekannt ist mit welchem Assay dieser ermittelt wurde. Dies ist dann der Fall, wenn das Labor nicht erfasst ist (n= 148) oder die Bestimmung in einem Fremdlabor durchgeführt wurde (n= 56). Elf Messungen wurden zwar in den Laboren gemessen, deren Methodik in Erfahrung gebracht wurde, lagen jedoch so weit zurück, dass eine hinreichend verlässliche Auskunft über den angewendeten Assay nicht mehr möglich war. Diese nicht ausreichend interpretierbaren Daten wurden deshalb aus der Analyse der Ergebnisse der biochemischen Primärdiagnostik und deren Einflussfaktoren exkludiert. Dies gilt auch für Bestimmungen, bei denen die Einheit nicht dokumentiert ist (n= 17).

Offensichtlich fehlerhaft sind Werte dann, wenn die angegebene Einheit nicht kompatibel zur im jeweiligen Labor zu diesem Zeitpunkt angewandten Messmethode ist. Dies traf bei 9 Messungen zu.

Nach diesen Kriterien wurden neben den 18 Doppeleingaben 241 der 1316 Aldosteron- und/oder Reninbestimmungen aus der Analyse der angewandten Laborverfahren bzw. der Messergebnisse ausgeschlossen. Darunter waren die Werte von 114 Aldosteron-Renin-Quotienten, von denen 75 der ARQ-Erstmessung entsprachen.

Sowohl Renin- als auch Aldosteronbestimmungen betreffend, werden von vielen Laboren Werte herausgegeben, die unterhalb des vom Hersteller angegebenen Messbereichs liegen. Bei der Bestimmung

der Plasmapreninaktivität ist es bei veränderter Durchführung des Messverfahrens (Verlängerung der Inkubationszeit) sogar möglich die untere Messbereichsgrenze zu erniedrigen. Deshalb wurden diese Messungen nicht ausgeschlossen, allerdings nach später zu erläuternden Kriterien aufgerundet, um Verzerrungen des ARQ durch extreme Werte zu vermeiden.

Auch Messergebnisse oberhalb des assayspezifischen Messbereichs wurden in der Analyse belassen, da von einer Hochrechnung nach Messung inadäquat verdünnter Proben ausgegangen werden kann.

Für den deskriptiven Teil der Analyse wurden keine Messungen bzw. Messwerte ausgeschlossen. Es geht in diesem Punkt um die Darstellung der ergriffenen diagnostischen Maßnahmen. Fehlerhafte, unvollständig dokumentierte und unplausible Bestimmungen haben stattgefunden; sie sind lediglich unsachgemäß durchgeführt bzw. nicht korrekt oder unzureichend erfasst worden. Deshalb sind auch diese Messungen zur Beschreibung der durchgeführten diagnostischen Maßnahmen und deren Zeitpunkt heranzuziehen, auch wenn die Ergebnisse für den rechnerisch-analytischen Teil der Arbeit, insbesondere die Betrachtung der Quotienten, nicht verwertbar sind.

5.3 Bereinigung der Messwerte

Neben dem Ausschluss von Messungen nach eben erläuterten Kriterien wurde eine Bereinigung der verbliebenen Aldosteron- und Reninwerte durchgeführt.

Um eine plausible und möglichst einheitliche Datenlage für die Berechnungen herzustellen, wurden sowohl Aldosteron- als auch Reninwerte, die unterhalb der assayspezifischen, in der Packungsbeilage angegebenen, unteren Messbereichsgrenze lagen, auf diese angehoben. Dies ist deshalb notwendig, da zwischen den Laboren Unterschiede bezüglich der Herausgabe der Ergebnisse bestehen. Gerade bei der Berechnung des Aldosteron-Renin-Quotienten basierend auf einer Bestimmung der Plasmapreninaktivität ist der Quotient in hohem Maße abhängig von der Höhe dieses Werts. Die untere Messbereichsgrenze liegt je nach Assay bei 0,15-0,2 ng/ml/h. In einigen Laboren war die Herausgabe von Werten von bis zu 0,01 ng/ml/h üblich, was gegenüber einem Labor, in dem vielleicht ähnliche Ergebnisse erzielt, aber auf die untere Messbereichsgrenze bereinigte Werte herausgegeben wurden, Verzerrungen um den Faktor 10 und mehr hervorrufen würde.

Auf diese Weise wurden 15 Aldosteronwerte, 12 Plasmapreninkonzentrationen und 276 Plasmapreninaktivitäten auf die untere Messbereichsgrenze gesetzt.

Alle Ergebnisse wurden auf Grundlage der in dieser Weise bereinigten Daten berechnet.

5.4 Bereinigung des Jahres des ersten Krankheitsverdachts

Wie oben stehend erläutert, wird das Datum der ersten Untersuchung als Beginn des Verdachts auf primären Hyperaldosteronismus gedeutet. Bei 35 Patienten hat jedoch bereits vor dem angegebenen

Datum der ersten Untersuchung die Durchführung der erstdiagnostischen biochemischen Maßnahme in Form eines Funktionstests stattgefunden. In diesen Fällen wurde der Zeitpunkt des Verdachtsbeginns auf das Datum der erstdiagnostischen Maßnahme korrigiert. Nur bei einem Patienten hat diese Korrektur zu einem veränderten Jahr des Verdachtbeginns geführt.

5.5 Festlegung erstdiagnostische Maßnahme / erster ARQ

Bei Bestimmungen mit fehlender Datumsangabe (n=20) wurde, falls bei einem Patienten mehrere biochemische Messungen vorlagen, diejenige mit dem frühesten vorliegenden Datum als erstdiagnostische Maßnahme bzw. erster ARQ gewertet. Es handelt sich bei den 20 Messungen hauptsächlich um Bestimmungen von freiem Aldosteron im Urin, die wahrscheinlich zusammen mit der am selben Tag stattfindenden Erstbestimmung von Aldosteron und /oder Renin im Blut gemessen wurden.

Lagen beim selben Patienten zwei biochemische Bestimmungen mit demselben Datum vor (n=25), so wurde die vollständigere Messung bevorzugt, das heißt diejenige mit mehr verwertbaren Auskünften.

6 Labormethodik

Die im Zeitraum von 1990-2006 gängigen Laborverfahren zur Messung von Aldosteron und Renin, die auch bei den Patienten des Conn-Registers angewandt wurden, werden im Folgenden dargestellt. Da sich vorliegende Arbeit unter anderem mit den Unterschieden der mit verschiedenen Assays erzielten Ergebnisse befasst, werden hier die Charakteristika der verschiedenen Assays bezüglich Referenzbereich, Spezifität und Sensitivität erläutert. Die Angaben sind der Arbeitsanleitung des jeweiligen Assays entnommen. Der Einfachheit halber werden die jeweiligen Assays im Folgenden mit dem Firmennamen bezeichnet.

Bezüglich der Referenzbereiche ist anzumerken, dass diese laut Herstellerangaben lediglich als Anhaltspunkte dienen sollten und jedes Labor dazu angehalten wird, seine eigenen Referenzbereiche zu bestimmen.

Die verschiedenen Testprinzipien wurden bereits in der Einleitung genauer erläutert.

6.1 Aldosteron

6.1.1 Bestimmung von Aldosteron im Blut

Zwischen der Messung dieses Hormons in Plasma und Serum bestehen gemäß Herstellerangaben keine gravierenden Unterschiede, allerdings wird bei einem Assay angegeben, dass mit EDTA-Plasma ca. 15% höhere Werte zu erwarten sind (DPC), während Nichols die mit Serum erzielten Werte höher schätzt. Es ist davon auszugehen, dass die meisten Bestimmungen bei Patienten des Conn-Registers mit Plasma durchgeführt wurden, da Renin nur im Plasma messbar ist und im Normalfall gleichzeitig bestimmt werden soll. Diese Angabe ist jedoch ebenso wie das verwendete Antikoagulum in normalen Krankenakten und daher auch im Register nicht erfasst.

Das kleine Steroidhormon Aldosteron (360,4 Dalton) wird mit Immunoassays quantifiziert. Die gängigsten sind Radioimmunoassays und der kurzzeitig verfügbar gewesene, neuere Chemiluminoimmunoassay. Einen Überblick über verwendete Assays, deren Methode, Hersteller und Referenzbereich gibt Tabelle 3.

Tabelle 3. Aldosteronassays

Hersteller	Name	Methode	Referenzbereiche (Packungsbeilage)	Material*
Nichols Institute Diagnostics San Clemente, CA 92673 U.S.A.	Nichols Advantage Aldosteron	LIA ¹	30-340 ng/l aufrecht (8-10 Uhr) 20-230 ng/l aufrecht (16-18 Uhr) 20-190 ng/l liegend (8-10 Uhr)	Serum
Adaltis Italia S.p.A. Via Cristoni, 12, 40033 Casalecchio di Reno – (BO) Italy	Aldosterone Maia REF 12254	RIA ²	70-350 pg/ml aufrecht 12-150 pg/ml liegend Urin: 3-15 µg /24h	Plasma
DPC Biermann GmbH Hohe Str. 4-8, 61231 Bad Nauheim	Coat-A-Count Aldosteron	RIA ²	40-310 ng/l stehend 10-160 ng/l liegend	Serum / EDTA- Plasma
DEMEDIATEC Diagnostics GmbH Lise Meitner Str. 2, D-24145 Kiel (Germany)	Aldosterone RIA Cat.-No.: DE 2317	RIA ²	29-162 pg/ml (liegend, frühmorgens) 38-313 pg/ml (aufrecht)	Serum / EDTA- Plasma

¹Chemoluminoimmunoassay (LIA)

²Radioimmunoassay (RIA)

* Material, auf das sich der Hersteller mit der Referenzbereich-Angabe bezieht

Alle verwendeten Assays bestimmen Aldosteron im unextrahierten Plasma oder Serum. Die Patientenprobe wird mit markiertem Aldosteron und Antikörpern gegen humanes Aldosteron versetzt. Die Antikörper befinden sich entweder in Lösung (Antiserum; Adaltis, Nichols) oder sind an der Röhrenwand angehaftet (beschichtete Röhren; DPC, Demeditec).

Während einer Inkubationszeit von ca. 30 Minuten (Nichols, automatisiertes Verfahren) bis zu 18 h (DPC) konkurriert Aldosteron aus der Probe mit den zugegebenen markierten Antigenen um eine

begrenzte Zahl an Antikörperbindungsstellen. Im nächsten Schritt wird an Antikörper gebundenes Antigen von freiem Antigen getrennt. Dies erfolgt durch Zugabe spezieller magnetischer Kugeln (Beads) die an den Fangantikörper binden (Adaltis, Nichols) oder durch Dekantieren bzw. Absaugen des Überstands aus dem beschichteten Röhrchen (DPC, Demeditec). Danach kann die Messung des Signals erfolgen, das vom gebundenen markierten Aldosteron ausgeht. Die Signalintensität ist umgekehrt proportional zur in der Probe vorhandenen Aldosteronkonzentration.

Bei allen Radioimmunoassays wird als Tracer 125-Iod-markiertes Aldosteronderivat verwendet, dessen Aktivität während einer Minute im Gammacounter gemessen wird. Beim vollautomatischen Chemilumineszenzassay von Nichols ist das mit dem aus der Probe um die Antikörperbindungsstellen konkurrierende Antigen mit Acridiniumester markiert. Nach Zugabe einer Triggerlösung (Wasserstoffperoxid und alkalische Lösung) wird der Akridiniumester oxidiert und emittiert Licht, das im Luminometer quantifiziert wird und in relativen Lichteinheiten (RLU) ausgegeben wird.

Bis auf den Chemoluminoimmunoassay von Nichols, der einen monoklonalen anti-Aldosteron-Antikörper von der Maus enthält, arbeiten alle Assays mit polyklonalen Antiseren aus Kaninchen gegen humanes Aldosteron. Trotzdem ist die Kreuzreaktivität der Assays äußerst gering. Die Antikörper weisen also eine hohe Spezifität gegenüber verwandten Steroiden wie beispielsweise Corticosteron auf, weshalb auf den Extraktionsschritt verzichtet werden kann.

Die Intraassay-Variabilität schwankt zwischen <5,4% (Adaltis) und <14% (Nichols), die Interassay-Variabilität zwischen <6,4% und <18,6% (ebenso). Der ohne Verdünnung zu erreichende obere Messbereich liegt zwischen 1200-2500 pg /ml, während die analytische Sensitivität 6–12 pg/ml beträgt.

Einen Überblick über die in der jeweiligen Packungsbeilage beschriebenen Charakteristika der Assays gibt Tabelle 4.

Tabelle 4. Charakteristika Aldosteronassays (Herstellerangaben)

Name und Hersteller	Aldosterone Maia, Adaltis Italia	Coat-A-Count Aldosteron, DPC Biermann	Aldosterone, Demeditec	Aldosteron, Nichols Ad- vantage
Material	Serum / Plasma (EDTA, Zitrat, Heparin)	Serum / Plasma (EDTA-Plasma 15% höhere Wer- te; Heparin- Plasma ver- gleichbar)	Serum / EDTA- Plasma	Serum / EDTA-Plasma (niedrigere Werte)
Messbereich	6-2500 pg/ml	25-1200 pg/ml	25-1600 pg/ml	15-1200 pg/ml
Sensitivität / Nach- weisgrenze	6 pg/ml	11 pg/ml	7,64 pg/ml	12 pg/ml
Kreuzreaktionen*	3 α ,5 β -Tetrahydro- aldosteron (1%); 5 α - Dihydroaldosteron (14,1%); alle anderen < 0,002	Spirolacton (0,06%); Corticosteron (0,03%)	Corticosteron (0,02%); alle anderen nicht messbar (< 0,01)	18- Hydroxycortico- steron (0,42%)**; alle anderen < 0,0001
Intraassay-Variation (Variationskoeffizient)	3,5-5,4%	2,3-5,4%	3,6-8,3%	2,9-14%
Interassay-Variation (Variationskoeffizient)	3,6-6,4%	3,8-15,7%	7,3-10,4%	4,9-18,6%
Antikörper gg. hu- manes Aldosteron	polyklonaler AK (Kaninchen)	polyklonaler AK (Kaninchen)	polyklonaler AK (Kaninchen)	monoklonaler biotinylierter AK (Maus)
Probe, Mikroliter	50	200	100	450
Inkubationszeit (h)	1	18	3	ca. 0,5
bekannte Interferen- zen	hämolytische, stark lipämische Proben; Kontamination mit Iod 125 oder ande- ren Radioisotopen	lipämische Proben → ultrazentrifugie- ren	hämolytierte und lipämische Proben	

*Als relevante Kreuzreaktionen wurden betrachtet: $\geq 0,01\%$ (Berechnung nach Abraham; Verhältnis der Aldosteronkonzentration zur Konzentration kreuzreagierender Substanz, die 50% des gebundenen markierten Aldosterons vom Antikörper verdrängt)

** Kreuzreaktivität bestimmt auf Gewichtsbasis bei 50% Bindung; Kreuzreagierende Menge (getestete Menge 5000 ng/dl) ist nicht von klinischer Bedeutung, da außerhalb des Referenzbereichs für 18-Hydroxycorticosteron im Plasma (5-80 ng/dl)

6.1.2 Bestimmung von freiem Aldosteron im Urin

Die Bestimmung der Exkretion von freiem Aldosteron erfolgt im 24h-Sammelurin. Es ist eine Probenvorbereitung nötig, in der der Urin hydrolysiert und anschließend verdünnt wird, bevor er als Probe verwendet werden kann. Das weitere Vorgehen entspricht dann demjenigen mit Plasmaproben. Es sind allerdings auch Verfahren in Anwendung, die eine Extraktion und Chromatographie einschließen.

Bei den Patienten des Conn-Registers wurde freies Aldosteron im Urin mit Aldosteron Maia der Firma Adaltis gemessen, oder mit einem in-house Assay, der im Steroidlabor des Universitätsklinikums Heidelberg etabliert wurde. Im Gegensatz zum Aldosteron Maia arbeitet dieser Assay mit einem Extraktionsverfahren einschließlich nachfolgender Chromatographie, bei dem kreuzreagierende Substanzen entfernt werden. Die Intra- und Interassay-Variationskoeffizienten liegen bei <10% bzw. <15%, während Adaltis diese Parameter für Bestimmungen im Urin mit <4,9% bzw. <6,6% angibt.

6.2 Renin

Es gibt zwei verschiedene Verfahren zur Quantifizierung des im Blut zirkulierenden proteolytisch aktiven Enzyms Renin. Zum einen kann die Plasmapreninaktivität (PRA) gemessen werden. Bei dieser Methode wird nicht direkt die Konzentration von Renin im Plasma bestimmt, sondern die Konzentration des unter standardisierten Bedingungen durch in der Probe vorhandenes Renin gebildeten Angiotensin I. Angiotensin I (Molekulargewicht 1300 Dalton) lässt sich mittels (Radio)Immunoassays quantifizieren.

Zum anderen ist es möglich die Konzentration des Renins in seiner aktiven Form, so wie es von den juxtaglomerulären Zellen der Niere sezerniert wird, zu messen. Die Plasmapreninkonzentration (PRC) wird direkt mittels immunometrischer Verfahren (Immunoradiometrischer oder Immunochemiluminometrischer Assays) nachgewiesen.

Bei beiden Verfahren müssen EDTA-Plasmaproben eingesetzt werden. Das Antikoagulant Heparin führt bei Bestimmung der PRA zur Hemmung der Angiotensin I-Entwicklung und ist deshalb zu vermeiden (DiaSorin). Bei der Messung der PRC ergeben sich bei Verwendung von Serum, Heparin- sowie Citratplasma niedrigere Werte, diese Methoden werden daher nicht empfohlen (Nichols). Es erfolgt keine Extraktion.

Die verwendeten Assays sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5. Reninassays

Hersteller	Name	PRC / PRA	Methode	Referenzbereiche (Packungsbeilage)	Material
Nichols Institute Diagnostics San Clemente, CA 92673 U.S.A.	Direkt-Renin	PRC	ICMA ¹	3,3-41 mU/l aufrecht 2,4-29 mU/l sitzend	EDTA-Plasma
Adaltis Italia S.p.A. Via Cristoni, 12 40033 Casalecchio di Reno – (BO) Italy	Renin Maia* REF 12964	PRA	RIA ²	0,98-4,18 ng/ml/h Orthostase 0,51-2,64 ng/ml/h im Liegen	EDTA-Plasma
DiaSorin S.p.A. Via Crescentino 13040 Saluggia (VC) – Italy / DiaSorin GmbH Heltorfer Straße, 12 40472 Düsseldorf	RENCTK (P2721)	PRA	RIA ²	1,5-5,7 ng/ml/h stehend 0,2-2,8 ng/ml/h liegend	EDTA-Plasma
CIS bio GmbH Alt-Moabit 91d 10559 Berlin (D)	Renin III Generation	PRC	IRMA ³	3-33 pg/ml aufrecht 3-16 pg/ml liegend	EDTA-Plasma

¹Immunochemiluminometrischer Assay

²Radioimmunoassay

³Immunoradiometrischer Assay

* Entwicklung unter pH 6

6.2.1 Messung von PRA mittels Radioimmunoassays

Die Bestimmung der PRA mit RENTCK der Firma DiaSorin erfordert eine stete Kühlung der Proben bis zum Beginn der Angiotensin I-Entwicklung. Im Gegensatz dazu darf beim Renin Maia (Adaltis) keine Kühlung der Plasmaproben erfolgen, da sonst eine Kryoaktivierung, d.h. eine Konversion von Prorenin zu Renin einsetzt. Die Angiotensin I-Bildung erfolgt bei pH 6,0, unter dem gegenüber pH 7,4 eine bessere Empfindlichkeit bei kürzerer Inkubationszeit gegeben ist, da wesentlich mehr Angiotensin I pro Zeit entsteht. Ein Enzyminhibitor (PMSF =Phenylmethansulfonylfourid in ethanolischer Lösung) verhindert dabei den enzymatischen Abbau von Angiotensin I während der Inkubationszeit von 90 Minuten. Danach wird die Reaktion durch Kühlung im Eisbad gestoppt.

Bei der folgenden radioimmunologischen Quantifizierung von Angiotensin I konkurriert Iod 125-markiertes Angiotensin I mit dem entwickelten Angiotensin I in der Probe um Bindungen an polyklonale Anti-Angiotensin I-Antikörper, die entweder an der Innenwand der Röhren aufgebracht sind (RENTCK) oder in Lösung (Renin Maia) hinzugegeben werden. Die Inkubationszeit beträgt für diesen Schritt 3-24 (RENTCK) bzw. 18-20 Stunden (ReninMaia). Die Trennung mittels Absaugen

(RENTCK) oder auf Magnetbasis (ReninMaia) vollendet den Assay. Die Aktivitätsmessung im Gammacounter liefert das Ergebnis.

6.2.2 Messung der Konzentration des aktiven Renins

Bei den immunometrischen Verfahren zur Bestimmung der Plasmenreninkonzentration wird das Probenplasma mit zwei monoklonalen Antikörpern inkubiert. Der Fänger-Antikörper bindet die aktive und inaktive Form des Renins. Er ist beim IRMA (Renin III) an die Röhrchenwand gebunden, beim ICMA (Nichols) in Lösung vorhanden. Gleichzeitig wird der Nachweis-AK zugegeben, der spezifisch aktives Renin erkennt. Die Markierung erfolgt entweder mit radioaktivem Iod oder mittels chemilumineszierendem Akridiumester. In der Inkubationszeit, die beim vollautomatischen System der Firma Nichols mit 20 Minuten wesentlich kürzer ist als beim IRMA (3h), bilden die beiden Antikörper über das in der Probe vorhandene aktive Renin ein „Sandwich“. Die Signalintensität ist der Reninkonzentration direkt proportional.

Die Intra- und Interassay-Variabilitäten sind ebenso wie bestehende Kreuzreaktivitäten folgender Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6. Charakteristika Reninassays (Herstellerangaben)

Name und Hersteller	Renin Maia, Adaltis Italia	RENTCK, Dia Sorin	Direkt-Renin, Nichols Advan- tage	Renin III Gen- eration, CIS bio
PRC / PRA	PRA	PRA	PRC	PRC
Material	Plasma (kein Heparin)	EDTA-Plasma (kein Heparin)	EDTA-Plasma ¹	EDTA-Plasma
Probe (ml)	1,0	0,5	0,4	0,3
Messbereich*	0,15 – 25 ng/ml/h	>0,2 ng/ml/h	0,8 – 500 mU/l	1,66 – 531,2 mU/l
Sensitivität / Nach- weisgrenze	0,033 ng /ml	<0,2 ng/ml	0,8 mU/l	<1,66 mU/l
Kreuzreaktionen **	Angiotensin II <0,0023% Angiotensin III (0,02%) Angiotensin Fragment 1-13 (0,32%) Angiotensin II Pentapeptid (0,015%)	Angiotensin II <0,1%; Hepta- und He- xapeptide (An- giotensin- ähnlich) >0,02%	keine Kreuzreak- tionen bei β 2- Mikroglobulin, Kathepsin-D, Trypsin, Plasmin	Prorenin (0-1,8 %) Kathepsin D, Captopril, Reni- tec, Loxen, Lasi- lix <0,001***
Intraassay-Variation (Variationskoeffizient)	3,39-6,04%	5,4-9,9%	3,7-7,2%	0,2-4,5%
Interassay-Variation (Variationskoeffizient)	3,82-5,15%	7,7-11,5%	2,0-10,0%	2,7-14,5%
Antikörper (AK)	polyklonaler Anti- Angiotensin I- AK (Kaninchen)	polyklonaler Anti- Angiotensin I- Konjugat-AK (Kaninchen)	monoklonale AK: Fänger-AK ² ; Nachweis-AK ³	monoklonale AK: Fänger-AK ² ; Nachweis-AK ³
Standard	Angiotensin I	Angiotensin I	Aktives Renin	Aktives Renin
Inkubationszeit I (PRA: Angiotensin I-Bildung aus Probe; PRC: Sandwichbil- dung)	90 Min. (pH 6) ⁴	90 Min.	20 Min.	3 h
Inkubationszeit II (Angiotensin I-RIA; PRC: entf..)	18 -20 h	3-24 h	entf.	entf.

¹(Serum, Heparin- Citratplasma nicht empfohlen (niedrigere Werte)

²erkennt aktive und inaktive Form des Renins

³spezifisch für aktive Form des Renins

⁴Entwicklung linear → gleiche Ergebnisse bei geänderter Entwicklungszeit (Standardisierung, Präzision; bei Verlängerung steigt Sensitivität

*unter Standardbedingungen

**Berechnung nach Abraham ($x/y \times 100$; x Menge von Angiotensin I und Menge der kreuzreagierenden Substanz y, die die Bindung von Angiotensin I um 50% reduziert)

***Kreuzreaktivität bestimmt auf Gewichtsbasis bei ca. 50% Bindung; zu Prorenin: es kann sich statt Kreuzreaktion auch um Aktivierung von aktivem Renin aus Prorenin handeln

7 Statistik

Die Ergebnisse werden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) bzw. Standardfehler (SEM) angegeben. Gegebenenfalls erfolgte die Angabe des Median, des oberen und unteren Quartils, sowie des Maximums und Minimums.

Da die Daten nicht normalverteilt sind und damit die Voraussetzungen für parametrische Verfahren nicht erfüllen konnten, wurden alle statistischen Analysen mittels nicht-parametrischer Tests durchgeführt.

Für den statistischen Vergleich der Übereinstimmung der Verteilungen zweier Gruppen kam der Rangsummentest nach Mann-Whitney-U zur Anwendung. Lagen mehr als zwei zu vergleichende Gruppen vor, so wurde der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt, dem sich bei entsprechendem Resultat wiederum ein Mann-Whitney-U-Test anschloss. Die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests werden durch Angabe der Prüfgröße U, der Anzahl der Patienten in beiden Stichproben (N1 und N2) und der Irrtumswahrscheinlichkeit p dargestellt. Beim Kruskal-Wallis-Test werden neben der Irrtumswahrscheinlichkeit p Chi-Quadrat (χ^2) und die Freiheitsgrade (df) der Verteilung angegeben.

Bei der Untersuchung von linearen Zusammenhängen zwischen zwei stetigen Variablen wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman, sowie die zweiseitige Signifikanz ermittelt.

Das in dieser Arbeit angenommene Signifikanzniveau liegt bei $p < 0,05$ (signifikant) bzw. $p < 0,01$ (hochsignifikant). Die Berechnungen erfolgten mit SPSS für Windows (Version 14.0).

III Ergebnisse

1 Beschreibung des Patientenguts

1.1 Patienten

Die folgende Analyse der biochemischen Primärdiagnostik berücksichtigt alle Patienten des Conn-Registers, bei denen eine biochemische Diagnostik durchgeführt und dokumentiert wurde (n=522). Es handelt sich hierbei um alle Patienten, bei denen mindestens einmal Aldosteron und/oder Renin im Blut bzw. freies Aldosteron im Urin bestimmt wurde. In die Analyse der biochemischen Primärdiagnostik wurden auch diejenigen Patienten eingeschlossen, bei denen der jeweilige Parameter im Rahmen eines Bestätigung- oder differentialdiagnostischen Tests erhoben wurde. Es finden sich elf Patienten, die sich zum Zeitpunkt der ersten im Register erfassten biochemischen Diagnostik bereits einer unilateralen Adrenaektomie unterzogen hatten.

Die Patienten stammen aus folgenden Zentren:

Tabelle 7. Patienten pro Zentrum

	gesamt	München	Freiburg	Würzburg	Bochum	Berlin
Patientenanzahl	522	270	72	68	59	53
Patientenanzahl (%)	100%	51,7%	13,8%	13,0%	11,3%	10,2%

Mehr als die Hälfte aller Fälle mit biochemischer Primärdiagnostik (51,7%) sind bzw. waren Patienten der zwei teilnehmenden Institutionen des Klinikum der LMU München, der Medizinische Klinik Innenstadt und dem Institut für Prophylaxe und Epidemiologie der Kreislaufkrankheiten. Die vier anderen Zentren tragen den Rest der Patienten mit 10,2% (Berlin) bis zu 13,8% (Freiburg) der registrierten Fälle bei. Eine grafische Veranschaulichung der pro Zentrum beigetragenen Patientenanzahl gibt Abbildung 3.

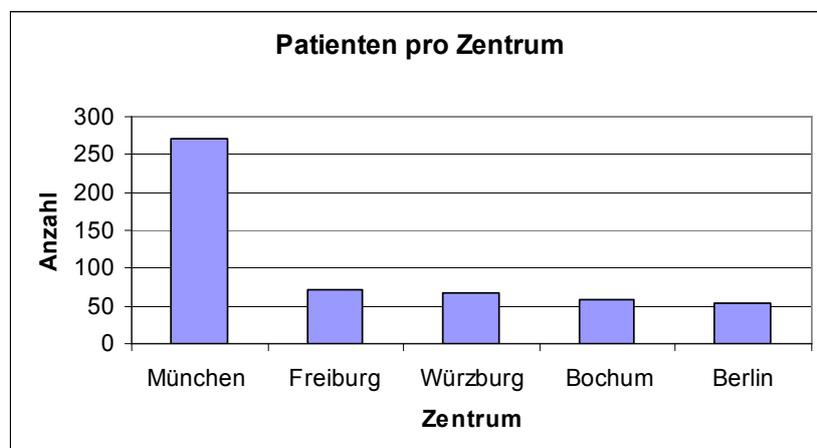


Abbildung 3. Anzahl der Patienten pro Zentrum

1.2 Jahr des Krankheitsverdachts

Als Beginn des Verdachts auf primären Hyperaldosteronismus wurde der Zeitpunkt der ersten im Register dokumentierten ärztlichen Untersuchung gewertet. Dies entspricht dem frühesten Klinikaufenthalt bzw. Ambulanzbesuch eines Patienten, der in irgendeiner Form mit dem Krankheitsbild des primären Hyperaldosteronismus in Zusammenhang stand. Demgemäß kam der Krankheitsverdacht bei den Patienten zwischen 1982 und 2006 auf. Es wurden alle Patienten berücksichtigt, die zwischen dem 01.01.1990 und 01.06.2006 in den teilnehmenden Institutionen behandelt wurden und deren Daten ausreichend nachvollzogen werden konnten. Im Zuge der Registrierung wurden allerdings alle relevanten – auch anamnestischen – Informationen erfasst, die dem vorliegenden Datenmaterial zu entnehmen waren. So kommt es, dass bei einigen wenigen Patienten (n=7) das Jahr des Verdachtsbeginns bezüglich des Vorliegens eines primären Hyperaldosteronismus noch vor 1990 angegeben wird.

Den prozentualen Anteil der Patienten pro Jahr zeigt Abbildung 4, wobei die Fälle mit Krankheitsverdacht vor 1992, deren Anzahl je weniger als 5 pro Jahr beträgt, und bei denen es sich insgesamt um nur 11 Patienten handelt, zusammengefasst wurden. Bei 85% der Patienten entstand der Krankheitsverdacht nach 1996.

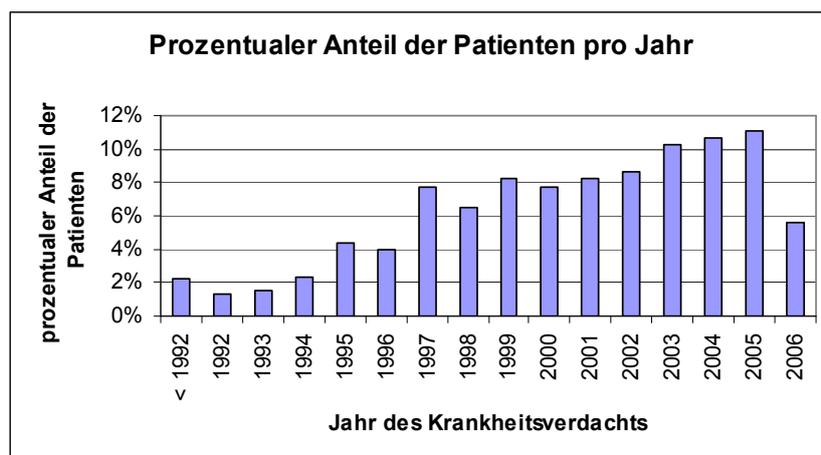


Abbildung 4. Prozentualer Anteil der Patienten pro Jahr des Krankheitsverdachts

1.3 Patientencharakteristika

Bei den im Register erfassten Patienten mit biochemischer Primärdiagnostik finden sich 58,8% Männer. In allen Zentren wurden mehr Männer wegen des Verdachts auf primären Hyperaldosteronismus behandelt als Frauen. Während der Anteil der männlichen Patienten mit 66,1% bzw. 66,2% in Bochum und Würzburg am höchsten ist, liegt er in München (55,2% männlich) leicht unter dem Durchschnitt.

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der ersten biochemischen Diagnostik betrug $54,7 \pm 12,5$ Jahre. Der jüngste Patient war nur 17 Jahre alt, der älteste 89 Jahre.

Hypokaliämie wird dann angenommen, wenn bei einem Patienten mindestens eines der folgenden Merkmale im Register erfasst wurde: anamnestische Hypokaliämie, Kalium-Substitution oder ein

Plasmakaliumwert $<3,5$ mmol/l ohne Medikation mit Schleifendiuretika. Dies war bei 64,4% aller Patienten der Fall. In allen Zentren überwogen die hypokaliämischen Fälle, in Würzburg ist deren Anteil sogar auf 83,3% aller Patienten zu beziffern.

Die anamnestisch dokumentierte Dauer der Hypertonie lag zum Zeitpunkt der Erstbestimmung im Mittel bei $11,9 \pm 9,6$ Jahren, der maximale im Register dokumentierte Blutdruck bei 182/107 mmHg. Nachdem die Patienten zu unterschiedlichen Visiten unterschiedlich viele Antihypertensiva erhielten, wurde für das Register die maximale Anzahl gleichzeitig verordneter Antihypertensiva je Patient erfasst. Über alle Zentren gemittelt betrug diese maximal $3,26 \pm 1,87$. Es zeigten sich jedoch starke Unterschiede zwischen den Zentren. Während die Höchstzahl der gleichzeitig verordneten antihypertensiven Medikamente in Bochum bei $4,22 \pm 1,94$ lag, betrug sie in München durchschnittlich lediglich $2,93 \pm 1,83$.

Bei 41,2% der Patienten wurde im Laufe der erfassten Krankengeschichte eine linksventrikuläre Herzhypertrophie diagnostiziert, als Befund einer Echokardiografie oder als positives Linksherzhypertrophiezeichen im EKG, entsprechend einem Sokolow-Index $>3,5$ oder einem Lewis-Index $>1,5$. Auch das Auftreten eines überdrehten Linkslagetyps wurde als Indikator für das Bestehen einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH) gewertet. Die prozentuale Häufigkeit schwankt zwischen 13,9% und 67,6% (Freiburg bzw. Würzburg).

Die Anzahl der im gesamten Register erfassten Komplikationen lag im Mittel bei $0,52 \pm 1,00$ pro Patient. Diese Anzahl setzt sich zusammen aus cerebrovaskulären und kardialen Komplikationen, sowie hypertensivem Organversagen (Herz- oder Niereninsuffizienz) und Vorhofflimmern. Zu den cerebrovaskulären Komplikationen zählen TIA, PRIND, und Apoplex sowie Stenosierungen der Carotiden; unter den kardialen Komplikationen sind Angina pectoris, koronare Angioplastie und Myokardinfarkt zusammengefasst. Hierbei wurden nicht selten mehrere Komplikationen pro Patient erfasst.

Betrachtet man die Komplikationsrate unabhängig von der Anzahl der aufgetretenen Ereignisse danach, bei wie vielen Patienten mindestens eine Komplikation in Erscheinung trat (Tabelle 8a), so zeigt sich, dass dies bei 29,8% der Patienten des Conn-Registers der Fall war. Hierbei schwankt die Rate der Gesamtkomplikationen zwischen 25,0% in Freiburg und 32,2% in Bochum. Es fällt auf, dass in Freiburg die Rate der cerebrovaskulären Komplikationen mit 5,6% deutlich niedriger liegt als im Durchschnitt aller Zentren (9,4%), während in Bochum die mit 23,7% höchste Rate an hypertensivem Organversagen und die niedrigste an Vorhofflimmern (1,7%) vorlag.

Bei 40,0% der Patienten war im CT oder MRT der Befund einer Raumforderung im Nebennierenbereich zu erheben, in 25,5% der Fälle erfolgte eine operative Adrenalektomie. Es sind diesbezüglich deutliche Unterschiede zwischen den Zentren vorhanden. Während in München bei 27,8% der Patienten adrenale Raumforderungen zu erkennen waren und 15,9% der Patienten chirurgisch therapiert

wurden, war dies in Würzburg bei 57,4% bzw. 48,5% der Patienten der Fall. Es wurde in München allerdings auch bei weniger Patienten eine Bildgebung durchgeführt (65,7% vs. 95,5%).

Einen Überblick über die verschiedenen Patientencharakteristika aufgeteilt nach Zentren gibt Tabelle 8. Die Angaben das Alter und die anamnestische Dauer der Hypertonie betreffend beziehen sich auf den Zeitpunkt der ersten biochemischen Diagnostik, bei alle übrigen Parametern wurde die gesamte im Register erfasste Krankheitsgeschichte zu Grunde gelegt. Einige Angaben waren nicht bei allen Patienten verfügbar, was gekennzeichnet wurde.

Tabelle 8a. Patientencharakteristika (Mittelwert +/-SD)

	gesamt	München	Freiburg	Würzburg	Bochum	Berlin
Anzahl	522	270	72	68	59	53
Geschlecht (Anzahl m/Anzahl w)	58,8% m (307/215)	55,2% m (149/121)	58,3% m (42/30)	66,2% m (45/23)	66,1% m (39/20)	60,4% m (32/21)
Alter (J)	54,7 ±12,5 (17-89)	55,6 ±13,0 (24-89)	53,0 ±13,0 (17-77)	53,3 ±10,7 (30-77)	56,3 ±13,1 (18-78)	52,4 ±9,8 (26-76)
Hypokaliämie (%)	64,4%	57,4%	58,3%	83,8%	67,8%	79,2%
Hypertonie seit (J) ¹	11,9 ±9,6	11,0 ±9,6	13,7±10,3	12,1± 8,6	11,1 ±9,2	14,9 ±9,4
max. RR (mmHg) ²	182/107	184/109	176/105	185/108	181/102	181/102
max. Anzahl der Anti-hypertonika	3,26 ±1,87	2,93 ±1,83	2,99 ±1,45	4,13 ±1,88	4,22 ±1,94	3,17 ±1,86
LVH	41,2%	41,9% ³	13,9%	67,6%	52,5%	28,3%
Komplikationen/Patient	0,52 ±1,00	0,50 ±0,98	0,49 ±0,96	0,68 ±1,34	0,47 ±0,82	0,45 ±0,93
davon cerebrovaskulär	0,12 ±0,41	0,11 ±0,37	0,07 ±0,31	0,19 ±0,50	0,14 ±0,39	0,13 ±0,59
kardial	0,14 ±0,48	0,14 ±0,47	0,17 ±0,50	0,19 ±0,76	0,08 ±0,28	0,08 ±0,27
hypertensives Organver-sagen	0,17 ±0,40	0,16 ±0,42	0,15 ±0,36	0,13 ±0,42	0,24 ±0,43	0,17 ±0,38
Vorhofflimmern	0,09 ±0,32	0,09 ±0,30	0,10 ±0,30	0,16 ±0,51	0,02 ±0,13	0,08 ±0,27
Raumforderung CT/MRT ³	40,0%	27,8%	50,0%	57,4%	44,1%	62,3%
durchgeführte OP	25,5%	15,9%	25,0%	48,5%	28,8%	41,5%

¹ Angabe nur bei 75,5% der Patienten aller Zentren

² Angabe bei 97,7% aller Patienten ³ durchgeführt bei 77,1% der Patienten

Tabelle 8b. Komplikationsrate (verschiedene Zentren)

	gesamt	München	Freiburg	Würzburg	Bochum	Berlin
≥ 1 Komplikation (%)	29,3%	29,6%	25,0%	30,9%	32,2%	28,3%
≥ 1 cerebrovaskuläre Komplikation (%)	9,4%	9,3%	5,6%	14,7%	11,9%	5,7%
≥ 1 kardiale Komplikation (%)	9,8%	10,0 %	12,5%	8,8%	8,5%	7,5%
≥ 1 hypertensives Organversagen (%)	15,3%	14,4%	15,3%	10,3%	23,7%	17,0%
≥ 1 Vorhofflimmern (%)	8,0%	8,5%	9,7%	10,3%	1,7%	7,5%

Erwähnenswert ist auch, dass bei vier Münchner Fällen ein genetisch bedingtes Conn-Syndrom besteht. Drei dieser Patienten leiden unter familiärem Hyperaldosteronismus Typ II, ein Patient ist an glukokortikoid-supprimierbarem Hyperaldosteronismus (fam. Hyperaldosteronismus Typ I) erkrankt.

2 Beschreibung der biochemischen Primärdiagnostik

Im Folgenden wird dargestellt, welche erstdiagnostischen Maßnahmen ergriffen worden sind, wann und unter welchen Umständen der ARQ erstmals bestimmt wurde und in wie vielen Fällen mehrere ARQs pro Patient vorliegen. Gegenstand der Untersuchung ist auch, ob Bestätigungs- bzw. differentialdiagnostische Tests durchgeführt wurden. Des Weiteren wird beschrieben in welchen Laboren der Aldosteron-Renin-Quotient bestimmt wurde und welche Assays bzw. Assaykombinationen hierbei in den verschiedenen Laboren Anwendung fanden. Dabei erfolgt eine Differenzierung zwischen den verschiedenen Zentren.

2.1 Erstdiagnostische Maßnahme

Als erstdiagnostische Maßnahme in der biochemischen Diagnostik wird, wie bereits im Methodenteil beschrieben, jede Bestimmung von Aldosteron und/oder Renin im Blut oder (im Falle des Aldosterons) im Urin gewertet, unabhängig davon, ob die Messung bereits im Rahmen eines Funktionstests stattgefunden hat oder ob es sich um eine einfache Bestimmung handelt.

Als Bestätigungstests gelten intravenöser oder oraler Kochsalzbelastungstest, Captopriltest, Fludrocortisonstest, Lasix-Renin-Test und die Bestimmung von freiem Aldosteron im Urin, die hier allerdings einzeln aufgeführt wird.

Differentialdiagnostische biochemische Maßnahmen stellen Orthostasetest und selektive Nebennierenblutentnahme dar. Bildgebung mittels CT/MRT zählt nicht als erstdiagnostische Maßnahme, da es sich bei diesem Diagnoseschritt im Gegensatz zu anderen Bestätigungs- oder differentialdiagnostischen Tests nicht um biochemische Diagnostik handelt.

Es ist anzumerken, dass bei 11 Patienten zum Zeitpunkt der ersten im Register erfassten biochemischen Diagnostik bereits eine operative unilaterale Adrenalektomie stattgefunden hatte.

2.1.1 Erstdiagnostische Maßnahmen verschiedener Zentren

In der überwiegenden Anzahl der Fälle (81,4%) wurde als erstdiagnostische Maßnahme der Aldosteron-Renin-Quotient bestimmt. Hierbei ist bei 8,7% der ARQ-Bestimmungen gleichzeitig Aldosteron im Urin gemessen worden. Die solitäre Bestimmung von Aldosteron oder Renin erfolgte hingegen nur bei 14% der erstdiagnostischen Maßnahmen, wobei Renin alleine nur in 6 Fällen gemessen wurde. Fünf der 67 Aldosteroneinzelmessungen wurden durch Quantifizierung von freiem Aldosteron im Urin ergänzt (entsprechend 6,8% der Einzelmessungen).

Die Messung der Aldosteronausscheidung im Sammelurin wurde in insgesamt 8,0% der Fälle zusätzlich zur Hormonbestimmung im Blut durchgeführt, während sie bei 4,6% der Patienten ohne gleichzeitige Bestimmung von Aldosteron und / oder Renin im Blut als Erstmaßnahme erfolgte.

Tabelle 9 fasst die bei allen Patienten durchgeführten erstdiagnostischen Maßnahmen zusammen.

Tabelle 9. Erstdiagnostische Maßnahmen (alle Zentren)

	ARQ	Aldosteron	Renin	Urin-Aldosteron
Häufigkeit	425	67	6	24
Anteil an Erstbestimmungen (%)	81,4%	12,9%	1,1%	4,6%

Zwischen den verschiedenen Zentren variiert die Häufigkeit der angewandten erstdiagnostischen Maßnahmen. Es ist allerdings immer im Auge zu behalten, dass mehr als die Hälfte der Patienten allein aus München stammen, so dass sich die prozentualen Angaben der übrigen Zentren auf eine wesentlich geringere Patientenzahl beziehen.

Am häufigsten wurde prozentual gesehen der ARQ als Erstmaßnahme in München bestimmt (89,3% der Fälle), während dies in Freiburg nur in 58,4% der Fälle die erstdiagnostische Methode der Wahl war. Dort wurde hingegen bei 36,2% der Patienten zunächst Aldosteron einzeln bestimmt. Auch fällt auf, dass in Berlin und in Bochum die Bestimmung der Aldosteronexkretion als erstdiagnostische Maßnahme in keinem Fall gewählt wurde, während diese in Würzburg bei 7,4% (entsprechend 5 von 68) der Patienten durchgeführt wurde.

Aldosteron- und Renineinzelmessungen sind in der folgenden Abbildung 5 zusammengefasst, wobei zu bemerken ist, dass die Renineinzelmessung als erstdiagnostische Maßnahme in allen Zentren die seltene Ausnahme war (siehe Tabelle 9). Sie wurde sowohl in Berlin als auch in Bochum nie durchgeführt; der größte Stellenwert kam ihr mit 4,4% in Würzburg zu, was allerdings nur 3 Patienten repräsentiert. Bei den in der Abbildung dunkel dargestellten Einzelbestimmungen handelt es sich also in überwiegender Zahl der Fälle (insgesamt 91,2% aller Einzelbestimmungen) um Messungen von Aldosteron.

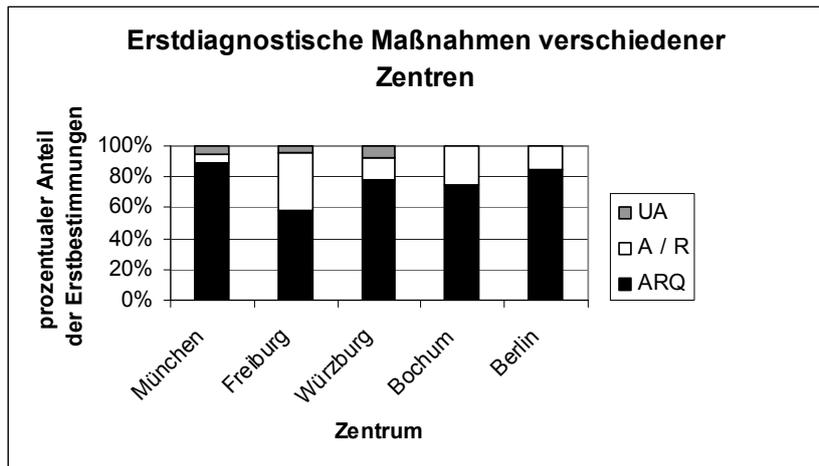


Abbildung 5. Erstdiagnostische Maßnahmen verschiedener Zentren; UA = Urin-Aldosteron, A/R = Aldosteron- oder Renineinzelbestimmung (in 91,2% der Fälle Aldosteronbestimmungen (vs.8,8% Renin))

Die Häufigkeit der zusätzlich zum ARQ bzw. im Einzelfall zusätzlich zur Aldosteroneinzelmessung durchgeführten Quantifizierung von freiem Aldosteron im Urin, wurde in Abbildung 5 der Übersichtlichkeit halber nicht dargestellt (lediglich 5 Fälle in allen Zentren).

2.1.2 Erstdiagnostische Maßnahme – Jahr des Krankheitsverdachts

Betrachtet man die durchgeführten erstdiagnostischen Maßnahmen nach dem Jahr des ersten Krankheitsverdachts aufgeschlüsselt, zeigt sich, dass der Anteil des ARQs an den erstdiagnostischen Maßnahmen bis auf zwei Ausnahmen 1992 und 2002 immer über 72,5% lag. Ab 2003 blieb er kontinuierlich über 80%, wie Abbildung 6 zu entnehmen.

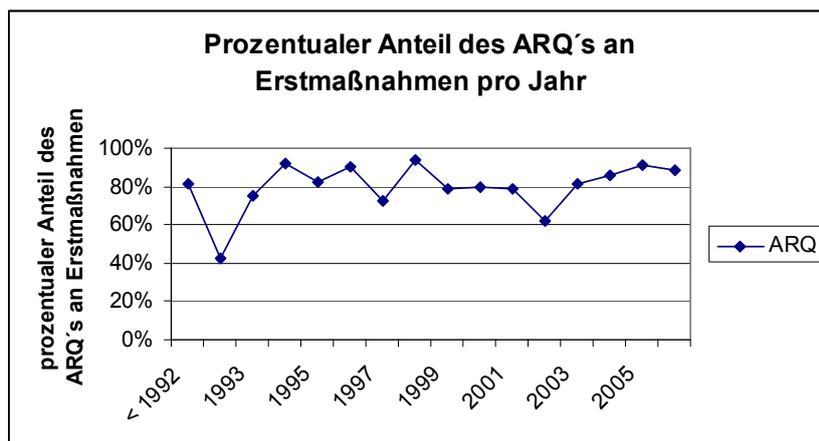


Abbildung 6. Prozentualer Anteil des ARQs an erstdiagnostischen Maßnahmen pro Jahr

Da dem prozentualen Anteil obiger Abbildung unterschiedliche Patientenzahlen pro Jahr zu Grunde liegen, soll Abbildung 7 veranschaulichen, auf welcher Grundgesamtheit die prozentualen Angaben basieren. Der geringe prozentuale Anteil des ARQs an den Erstmaßnahmen 1992 von 42,9% errechnet sich beispielsweise aus nur 7 Patienten. Des Weiteren ist aus selbiger Abbildung ersichtlich in welche

Maßnahmen sich die restlichen Fälle differenzieren. Zu erwähnen ist auch, dass 2006 lediglich Patienten berücksichtigt wurden, die in den ersten 5 Monaten des Jahres (bis 01.06.2006) in den teilnehmenden Zentren behandelt wurden, was die im Vergleich zu den Vorjahren geringere Patientenzahl erklärt.

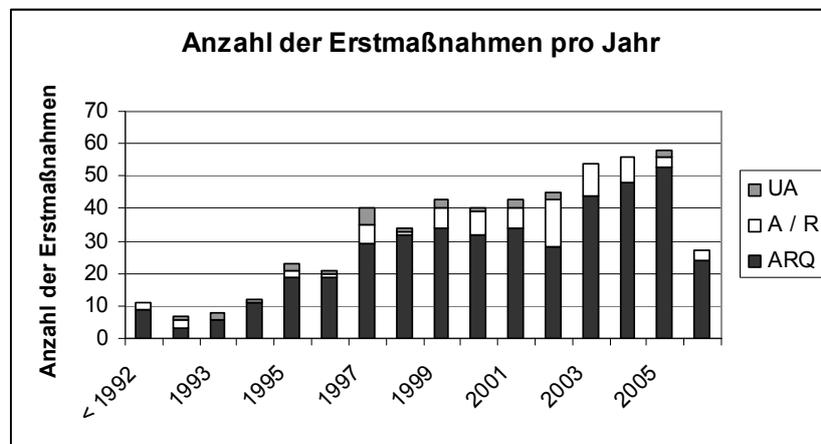


Abbildung 7. Anzahl verschiedener Erstmaßnahmen pro Jahr

2.1.3 Erstdiagnostische Maßnahmen – Anteil von Bestätigungs- / Differentialdiagnostischen Tests

Bisher ist untersucht worden, ob es sich bei der Erstbestimmung um eine Aldosteron-/Renineinzelbestimmung, eine Messung des ARQ oder des Urin-Aldosterons handelte. Nun wird unabhängig von der Art der diagnostischen Maßnahme betrachtet, ob die primäre Maßnahme bereits einen Bestätigungs- oder differentialdiagnostischen Test (DD-Test) darstellte. Ist dies nicht der Fall, wurde also als erste Maßnahme *nur* ein ARQ bestimmt, so ist im Folgenden von einer „Screeningmaßnahme“ bzw. von „Screening“ die Rede. Es ist auch hier im Auge zu behalten, dass dieselbe Prozentzahl bei den Münchener Angaben eine gegenüber den anderen Zentren um den Faktor 3,8-5,1 (gegenüber Freiburg bzw. Berlin) größere Patientenzahl repräsentiert, da etwas mehr als die Hälfte der Patienten aus München stammt.

Wie Tabelle 10 zu entnehmen ist, wurde in der Mehrzahl aller Fälle (64,7%) zunächst ein Screening durchgeführt. Der prozentuale Anteil an den Erstmaßnahmen liegt hierbei zwischen 43,3% (Berlin) und 79,1% (Freiburg). In 8% der Fälle ist von einem erweiterten Screening zu sprechen, da gleichzeitig freies Aldosteron im Urin bestimmt wurde, eine Maßnahme, die bereits in den Bereich der Bestätigungsdiagnostik gehört. In Freiburg wurde die Aldosteronexkretion sogar in 20,8% der Fälle gemessen, was bei der Beurteilung der dort niedrigen Bestätigungstrategie einzubeziehen ist.

Tabelle 10. Prozentualer Anteil von Screening, Bestätigungs- und differentialdiagnostischen Tests (erstdiagnostische Maßnahme)

	gesamt	München	Freiburg	Würzburg	Bochum	Berlin
Screening (zus. UA ¹)	64,7% (8,0%)	67,4% (8,9%)	79,1% (20,8%)	63,2% (2,9%)	55,9% (0%)	43,3% (1,7%)
Bestätigungstest	23%	24,5%	6,9%	5,9%	25,5%	56,7%
UA	4,6%	5,9%	4,3%	7,4%	0,0%	0,0%
DD-Test ²	7,7%	2,2%	9,7%	23,5%	18,6%	0,0%

¹ Urin-Aldosteron

² Differentialdiagnostischer Test

Der prozentuale Anteil der Bestätigungstests bei den Erstmaßnahmen schwankt zwischen 5,9% und 56,7% (Würzburg bzw. Berlin), während differentialdiagnostische Tests in der im Register erfassten biochemischen Primärdiagnostik in 7,7% aller Fälle vorkommen. In Würzburg und Berlin liegt der Anteil der differentialdiagnostischen Tests mit 23,5% bzw. 18,6% deutlich höher.

Die Bestimmung der Urin-Aldosteronexkretion, die in Tabelle 10 einzeln aufgeführt ist, wird in der grafischen Veranschaulichung (Abbildung 8) zu den Bestätigungstests gerechnet.

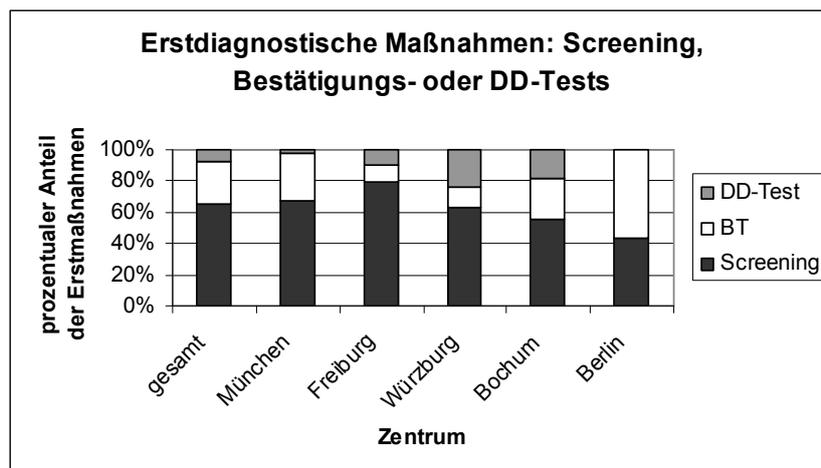


Abbildung 8. Prozentualer Anteil von Screening, Bestätigungs- und differentialdiagnostischen Tests (erstdiagnostische Maßnahme); BT = Bestätigungstest

2 ARQ-Erstbestimmung

2.2.1 Patienten ohne ARQ

Bei 38 der 522 Patienten mit biochemischer Diagnostik (entsprechend 7,3%) wurde im gesamten Dokumentationszeitraum kein ARQ bestimmt. Beim überwiegenden Teil dieser Patienten, nämlich 86,6%, erfolgte lediglich eine oder mehrere Messungen von Aldosteron im Blut. In zwei Fällen wurde zwar Aldosteron und Renin gemessen, allerdings nicht zum selben Zeitpunkt. Die solitäre Reninbestimmung war ein Einzelfall. Zusätzlich wurden bei drei der Patienten mit Einzelbestimmungen im Blut noch Aldosteron im Urin bestimmt. Bei zwei Patienten war die Urindiagnostik die einzig dokumentierte diagnostische Maßnahme.

Diese Patienten ohne ARQ fallen logischerweise aus der nun folgenden Analyse der ARQ-Erstbestimmung und auch aus der späteren Analyse der Durchführung und Einflussfaktoren des Aldosteron-Renin-Quotienten heraus, so dass sich die zu Grunde liegende Patientenzahl von nun an auf 484 reduziert (statt 522).

2.2.2 Erster ARQ – Screening, Bestätigungs- oder Differentialdiagnostischer Test

Bei 484 der 522 Patienten mit biochemischer Diagnostik fand mindestens eine gleichzeitige Bestimmung von Aldosteron und Renin im Blut statt, liegt also wenigstens ein ARQ vor. Der erste ARQ entspricht mit 73,7% (Freiburg) bis zu 93,6% (Bochum) der erstdiagnostischen Maßnahme.

Um erkennen zu können, ob eine Stufendiagnostik durchgeführt wurde, ist es nötig zu untersuchen, in wie vielen Fällen mit einer einfachen Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotienten begonnen wurde und bei wie vielen Patienten das Screening bereits mit einem Bestätigungstest oder differentialdiagnostischen Test kombiniert wurde. Es zeigt sich, dass der prozentuale Anteil der Bestätigungs- und differentialdiagnostischen Tests bei 28,3% bzw. 6,8% liegt.

Folgender Tabelle 11 lässt sich entnehmen, welche Anteile des ersten ARQs einem Screening, Bestätigungs- oder differentialdiagnostischen Tests entsprechen und in wie vielen Fällen der erste ARQ auch die erste diagnostische Maßnahme darstellte. Außerdem zeigt sie den Anteil der Patienten, bei denen ein Aldosteron-Renin-Quotient erst postoperativ bestimmt wurde, was bei insgesamt 14 Patienten (2,9% aller Patienten mit ARQ) der Fall war. Hier ist allerdings anzumerken, dass bei 11 dieser 14 Patienten überhaupt keine präoperative biochemische Diagnostik im Register dokumentiert wurde. In zwei Fällen ist der OP-Status wegen fehlenden genauen OP-Datums nicht sicher bekannt.

Tabelle 11. Prozentualer Anteil von Screening, Bestätigungs- und differentialdiagnostischen Tests (erster ARQ)

	gesamt	München	Freiburg	Würzburg	Bochum	Berlin
Anzahl	484	265	57	66	47	49
erstdiagnostische Maßnahme	87,8%	90,9%	73,7%	80,3%	93,6%	91,8%
Screening*	64,9%	67,5%	73,7%	63,6%	63,8%	42,9%
Bestätigungstest	28,3%	30,6%	10,5%	7,6%	36,2%	57,1%
DD-Test	6,8%	1,9%	15,8%	28,8%	0%	0%
post-OP	2,9%	0,8%	10,5%	6,0%	2,1%	2,0%

* einschließlich „erweitertem“ Screening (ARQ und gleichzeitige Urin-Aldosteronbestimmung)

2.2.3 Zeitdauer Krankheitsverdacht – erster ARQ

Die Bestimmung des ersten ARQs wurde in zwei Drittel der Fälle bereits innerhalb der ersten Woche durchgeführt, unter der Annahme, dass der Verdacht eines Conn-Syndroms bei der ersten im Register festgehaltenen ärztlichen Untersuchung entstand. Bei weiteren 19,4% der Patienten wurde der erste

ARQ nach der ersten Woche, aber weniger als drei Monate nach Verdachtsbeginn dokumentiert, während bei den restlichen 13,9% mehr als drei Monate vergingen, bis ein ARQ bestimmt und erfasst wurde. Diesen Sachverhalt veranschaulicht Abbildung 9 genauer.

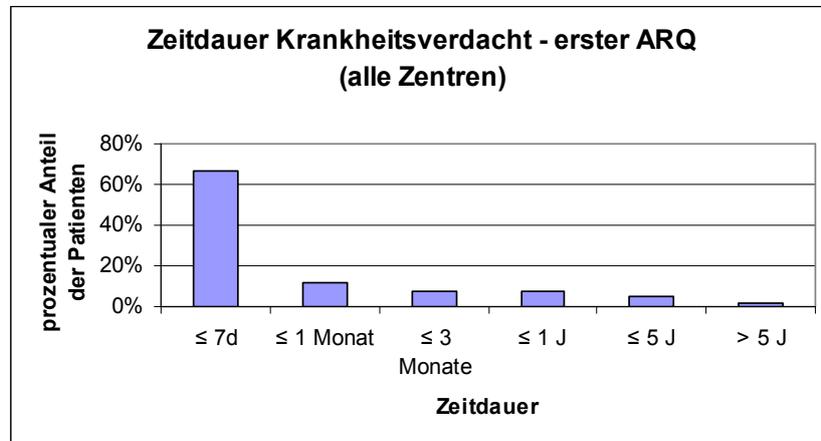


Abbildung 9. Zeitdauer zwischen Krankheitsverdacht und Bestimmung des ersten ARQs (alle Zentren)

Die Unterschiede, welche hierbei zwischen den Zentren bestehen, sind aus der nächsten Abbildung 10 ersichtlich. Während in Bochum und Berlin die Erstbestimmung des ARQs zu 89,4% bzw. 83,7% in die erste Woche fiel, lag der Anteil der Würzburger Patienten, bei denen eine gleichzeitige Bestimmung von Aldosteron und Renin erst nach mehr als drei Monaten erfolgte, bei 34,9%.

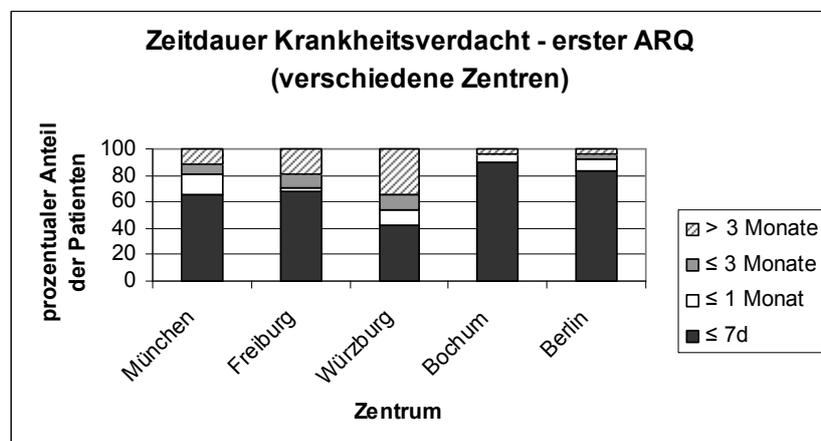


Abbildung 10. Zeitdauer zwischen Krankheitsverdacht und Bestimmung des ersten ARQs (verschiedene Zentren)

2.2.4 Wiederholte ARQ-Bestimmung

Eine wiederholte Bestimmung wurde bei etwas mehr als der Hälfte (50,4%) der Patienten mit ARQ durchgeführt. Die Anzahl der vorliegenden ARQs pro Patient ist in Abbildung 11 grafisch dargestellt. Es ist bei der folgenden Betrachtung von allen vorliegenden ARQs die Rede, unabhängig davon, ob sie im Rahmen eines Bestätigungs- oder differentialdiagnostischen-Test erhoben wurden oder nicht.

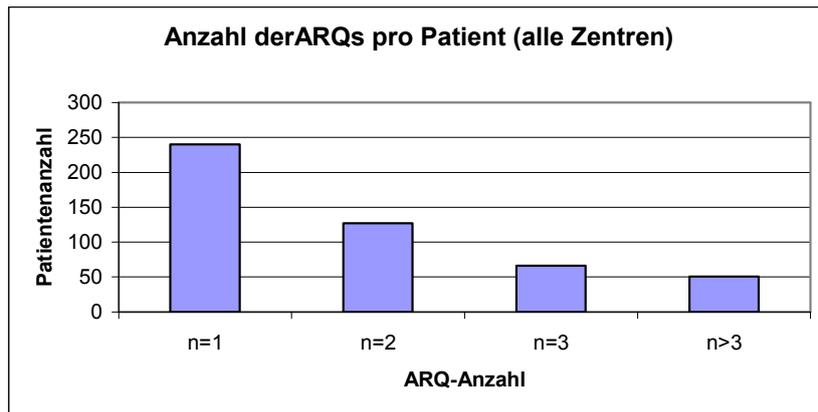


Abbildung 11. Anzahl der ARQs pro Patient (alle Zentren)

Bei 127 Patienten (26,4%) liegen zwei ARQs vor, drei Bestimmungen wurden bei 66 (13,6%) dokumentiert, mehr als drei bei 10,5% aller Patienten mit ARQ. In der nächsten Grafik (Abbildung 12) ist, aufgetrennt nach den verschiedenen Zentren, der prozentuale Anteil der Patienten zu sehen, bei denen eine, zwei oder mehr als zwei ARQ-Bestimmungen stattfanden. Man sieht, dass in Würzburg bei der überwiegenden Zahl der Patienten (59,0%) eine mehrfache Wiederholung der ARQ-Bestimmungen durchgeführt wurde, während dies in Bochum nur äußerst selten, nämlich in einem einzigen Fall, geschah.

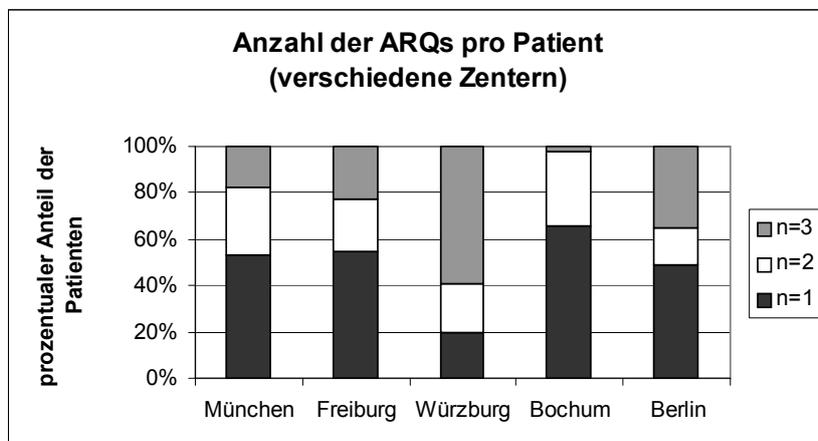


Abbildung 12. Anzahl der ARQs pro Patient (verschiedene Zentren)

Tabelle 12 gibt schließlich die durchschnittliche ARQ-Anzahl pro Patient und Zentrum, ebenso wie die größte Anzahl der ARQ-Bestimmungen pro Patient an:

Tabelle 12. Anzahl der ARQs pro Patient (Mittelwert \pm SD)

	gesamt	München	Freiburg	Würzburg	Bochum	Berlin
Anzahl ARQs	1,95 \pm 1,33	1,80 \pm 1,15	1,70 \pm 0,87	2,98 \pm 1,64	1,36 \pm 0,53	2,24 \pm 1,92
min./max. Anzahl ARQs	0-12	0-7	0-4	0-9	0-3	0-12

2.2.5 Durchführung Bestätigungs- / Differentialdiagnostischer Test

Da sich die Arbeit mit der biochemischen Primärdiagnostik befasst, soll hier lediglich kurz erläutert werden, in wie vielen Fällen Bestätigungs- und differentialdiagnostische Tests vorliegen.

Eine Bestimmung von freiem Aldosteron im Urin wird zur Bestätigungsdiagnostik gerechnet; bei differentialdiagnostischen Tests erfolgt eine Differenzierung zwischen biochemischen Messungen, die im Rahmen von selektiver Nebennierenvenenblutentnahme, Orthostasetest und Dexamethasonhemmtest stattfinden, und Bildgebung (CT /MRT).

Der prozentuale Anteil der Patienten bei denen Bestätigungstests und Differentialdiagnostik vorliegen differiert erheblich zwischen den Zentren. Es fällt auf, dass Freiburg trotz niedrigster Bestätigungstestrate an zweiter Stelle der Durchführung biochemischer differentialdiagnostischer Tests liegt. In München wurde nur zu 14% eine biochemische Differentialdiagnostik durchgeführt, und mit 63,4% der Fälle auch weniger Bildgebung als in den anderen Zentren. In Bochum und Würzburg zählte in mehr als 95% der Fälle ein CT oder MRT der Nebennierenregion zum diagnostischen Procedere. Im Überblick sind die prozentualen Anteile der Patienten mit Bestätigungs- / differentialdiagnostischem Test in Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13. Prozentualer Anteil der Patienten mit Bestätigungs- / differentialdiagnostischem Test (= DD-Test)

	gesamt	München	Freiburg	Würzburg	Bochum	Berlin
Bestätigungstest*	66,7%	66,8%	47,4%	66,7%	68,1%	87,8%
biochemischer DD-Test	32,6%	14%	77,3%	50,9%	83,0%	4,1%
DD-Bildgebung (CT/MRT)	74,4%	63,4%	78,9%	92,4%	97,9%	81,6%
DD-Test (biochem. und/oder Bildgebung)	77,1%	65,7%	87,7%	95,5%	97,9%	81,6%

*Urin-Aldosteronbestimmung wird als Bestätigungstest gewertet

2.2.6 Sachgerechte Durchführung

Im Folgenden soll die sachgerechte Durchführung der ARQ-Erstbestimmung untersucht werden. Hier ist es insbesondere von Belang, ob die beiden Medikamente, die den größten Einfluss auf die Ergebnisse des Screenings haben, adäquat pausiert wurden. Beta-Blocker sollten mindestens eine Woche, Mineralokortikoid-Antagonisten sogar 4 Wochen vor Blutentnahme abgesetzt werden. Geschieht dies

nicht, sind im einen Fall gehäuft falsch positive Befunde des Screenings zu erwarten, da Betablocker die Plasmanreninkonzentration in höherem Maße erniedrigen als die Plasmaldosteronwerte. Mineralokortikoid-Antagonisten vermindern hingegen die Sensitivität des Screenings, da die Reninspiegel ansteigen.

Da auch andere Medikamente – wenn auch in geringerem Maße – Einfluss auf den Aldosteron-Renin-Quotienten haben können, wird des weiteren die Gesamtzahl der Antihypertonika aufgeführt, die zeitnah zur ARQ-Bestimmung vom Patienten eingenommen wurden.

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor des Aldosteron-Renin-Quotienten ist die Plasmakaliumkonzentration. Liegt zum Zeitpunkt der Blutentnahme eine Hypokaliämie vor, so ist mit niedrigeren Aldosteronwerten zu rechnen. Deshalb sollte der Plasmakaliumspiegel vor Bestimmung des ARQs überprüft und gegebenenfalls eine Hypokaliämie ausgeglichen werden.

2.2.6.1 Medikation

- *Betablocker-Pause*

Zum Zeitpunkt der Bestimmung des ersten ARQs erfolgte bei 34,7% der Patienten überhaupt keine Pausierung des Betablockers. Bei weiteren 5,9% wurde das Medikament erst weniger als 8 Tage vor Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotienten abgesetzt. Betablocker waren also in 40,6% der Fälle nicht adäquat pausiert, wenn man davon ausgeht, dass mehr als 7 Tage zwischen Absetzen des Antihypertensivums und Blutentnahme liegen sollten.

Lediglich 7,6% der Patienten hatten Beta-Blocker eingenommen und rechtzeitig abgesetzt. Bei 26,2% aller Patienten war noch nie ein Betablocker verordnet worden und in etwa einem Viertel der Fälle (25,6%) ist nicht bekannt, ob Betablocker verordnet bzw. wie lange sie pausiert waren.

Einen Überblick über die Medikation mit Beta-Blockern zum Zeitpunkt des ersten ARQs und eine Aufteilung nach Zentren gibt Tabelle 14:

Tabelle 14. Betablocker-Pausierung zum Zeitpunkt des ersten ARQs

	gesamt	München	Freiburg	Würzburg	Bochum	Berlin
nicht pausiert	34,7%	34,0%	10,5%	28,8%	70,2%	40,8%
pausiert ≤ 7d	5,9%	6,4%	3,5%	12,1%	2,1%	0%
pausiert > 7d	7,6%	12,5%	3,5%	3,1%	0%	0%
bisher keine Applikation	26,2%	29,8%	8,8%	16,7%	27,7%	38,8%
unbekannt	25,6%	17,3%	73,7%	39,3%	0%	20,4%

Es fällt einerseits auf, dass erhebliche Unterschiede im Dokumentationsstatus bestehen. Bei 73,7% aller Freiburger Patienten ist der Medikamentenstatus bezüglich Betablocker zum Zeitpunkt des ersten ARQs nicht bekannt, während dieser bei allen Bochumer Patienten erfasst wurde. Andererseits ist

bemerkenswert, dass in Bochum und Berlin bei keinem Patienten, der Betablocker einnahm, dieser adäquat pausiert wurde.

Abbildung 13 veranschaulicht den Dokumentationsstatus und die Medikamenten-Pause zum Zeitpunkt der ARQ-Erstbestimmung, wobei hier diejenigen Patienten, die noch nie Betablocker einnahmen mit denjenigen zusammengefasst wurden, bei denen eine Pause von mehr als 7 Tagen erfolgte.

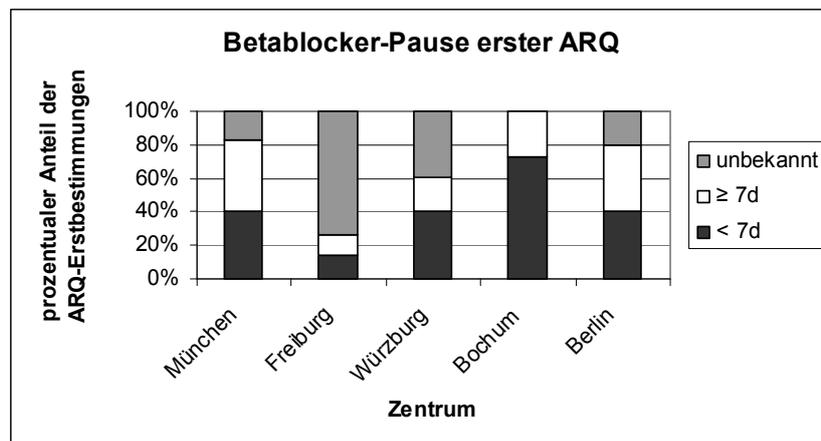


Abbildung 13. Prozentualer Anteil der Patienten mit adäquater (≥ 7 Tage) bzw. inadäquater Betablocker-Pause

- *MRA-Pause*

Bezüglich der Pausierung von Aldosteron-Antagonisten zeigt sich ein etwas anderes Bild. Zunächst einmal sieht man, dass Betablocker wesentlich häufiger appliziert werden als MRA-Antagonisten. Während nur ein Viertel der Patienten (26,2%) zum Zeitpunkt der ARQ-Erstbestimmung noch nie Betablocker eingenommen hatten, war dies in Bezug auf MRA-Antagonisten bei gut zwei Drittel der Patienten (67,7%) der Fall, bei ähnlichem Anteil der Fälle ohne genauere Information (21,9% vs. 25,5%).

Nur 6,6% aller Fälle unterliegen zum Zeitpunkt des ersten ARQs einer Medikamentenpause von weniger als 4 Wochen. Dieser geringe Anteil ist allerdings der Tatsache gegenüberzustellen, dass bis zu dieser diagnostischen Maßnahme nur 10,5% aller Patienten jemals MRA-Antagonisten eingenommen hatten.

Tabelle 15. MRA-Pausierung zum Zeitpunkt des ersten ARQs

	gesamt	München	Freiburg	Würzburg	Bochum	Berlin
nicht pausiert	4,5%	4,2%	7,0%	0%	6,4%	8,2%
pausiert $\leq 28d$	2,1%	0,8%	0%	3%	4,2%	8,2%
pausiert $> 28d$	3,9%	2,6%	7,0%	9,1%	4,3%	0%
bisher keine Applikation	67,6%	78,5%	24,6%	50,0%	85,1%	65,3%
unbekannt	21,9%	13,9%	61,4%	37,9%	0%	18,3%

Wie aus obiger Tabelle 15 ersichtlich, ist in Freiburg abermals bei einem Großteil der Patienten (61,4%) kein genauer Status bekannt, während die Information bei allen Bochumer Fällen genau dokumentiert wurde. Eine adäquate Pause bei vorheriger Applikation von MRA-Antagonisten erfolgte in Würzburg häufig (bei 75,2% aller Patienten mit dokumentierter MRA-Einnahme), in Berlin bei keinem der 16,4% Patienten, bei denen eine Applikation von Aldosteron-Antagonisten bekannt war.

Abbildung 14 zeigt entsprechend zu Abbildung 13 den prozentualen Anteil der Patienten pro Kategorie und Zentrum. Patienten, die nie MRA-Antagonisten einnahmen, und solche bei denen eine Pausierung von über 4 Wochen durchgeführt wurde, befinden sich gemeinsam in der Gruppe „ ≥ 28 Tage“.

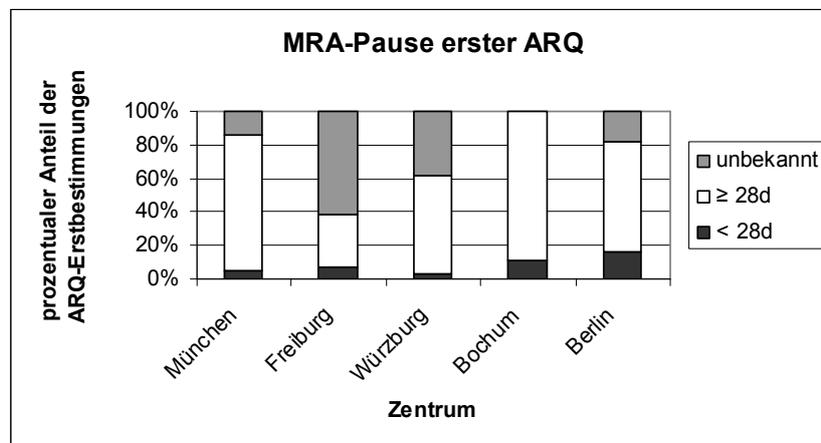


Abbildung 14. Prozentualer Anteil der Patienten mit adäquater (≥ 28 Tage) bzw. inadäquater MRA-Pause

- Anzahl übriger Antihypertensiva

Da nur 64,9% der ARQ-Erstbestimmungen Screening-Tests waren, und nur zum Screening die Anzahl der zeitnah eingenommenen Antihypertensiva (inklusive Betablocker und MRA-Antagonisten) im Register erfasst wurde, ist diese Information auch nur bei 64,9% der Patienten vorhanden.

Wie Tabelle 16 zeigt, beträgt die durchschnittliche Gesamtzahl der zeitnah zur ARQ-Erstbestimmung eingenommenen Antihypertensiva $2,70 \pm 1,84$. 15,0% der Patienten nahmen zu diesem Zeitpunkt keinerlei Medikamente gegen Bluthochdruck ein, wohingegen 17,2% der 314 Patienten, bei denen die Information vorlag, 5-8 Antihypertensiva verordnet bekamen.

Die wenigsten Medikamente wurden hierbei mit $2,40 \pm 1,72$ bei den Münchner Patienten appliziert. In Bochum lag die durchschnittliche Gesamtzahl der Antihypertensiva bei $3,90 \pm 1,84$.

Tabelle 16. Anzahl der Antihypertensiva zum Zeitpunkt des ersten ARQs* (Mittelwert \pm SD)

	gesamt	München	Freiburg	Würzburg	Bochum	Berlin
Anzahl Antihypertensiva	$2,70 \pm 1,84$	$2,40 \pm 1,72$	$2,33 \pm 1,65$	$3,26 \pm 1,89$	$3,90 \pm 1,84$	$3,10 \pm 2,21$
min./max. Anzahl Antihypertensiva	0-8	0-8	0-6	0-7	0-8	0-8

* nur bei 64,9% aller Patienten bekannt

2.2.6.2 Hypokaliämie

Eine Bestimmung der Plasmakaliumkonzentration am Tag der ARQ-Erstbestimmung ist nur bei 42,5% der Patienten im Register dokumentiert. Dies liegt zum einen daran, dass in 35,1% der Fälle ein Bestätigungs- oder differentialdiagnostischer Test durchgeführt wurde, zu dem die Plasmakaliumkonzentration bei der Datenerhebung des Conn-Registers nicht erfasst wurde. Bei den restlichen 22,4% Erstbestimmungen im Rahmen eines Screenings wurde kein Kalium gemessen bzw. dokumentiert.

Von den 206 Patienten, bei denen eine Plasmakaliumkonzentration zur ARQ-Erstbestimmung vorliegt, waren zwei Drittel (67,0%) normokaliäm. Die hypokaliämischen Patienten teilen sich zu gleichen Teilen mit je 16,5% in Fälle mit Werten $< 3,2$ mmol/l und Kaliumkonzentrationen zwischen 3,2 und $< 3,5$ mmol/l auf. Die Unterschiede zwischen den Zentren zeigt Tabelle 17.

Tabelle 17. Hypokaliämie zum Zeitpunkt des ersten ARQs

	gesamt	München	Freiburg	Würzburg	Bochum	Berlin
bekannt	42,5%	48,3%	56,1%	39,4%	29,8%	12,2%
Anzahl (Patienten)	206	128	32	26	14	6
normokaliäm	67,0%	69,6%	81,3%	38,5%	78,6%	33,3%
hypokaliäm	33,0%	30,4%	18,7%	61,5%	21,4%	66,7%
$<3,5-3,2$ mmol /l	16,5%	13,2%	9,3%	38,4%	14,3%	33,3%
$<3,2$ mmol /l	16,5%	17,2%	9,4%	23,1%	7,1%	33,3%

Während in Freiburg bei 56,1% der Patienten ein dokumentiertes Plasmakalium vorlag, war dies in Berlin nur bei 12,1% (entsprechend 6 von 59 Patienten) der Fall. 81,3% der Freiburger Patienten waren zum Zeitpunkt des ersten ARQs normokaliäm, in Bochum 78,6% und in München 69,9%. Dass die prozentualen Angaben auf sehr unterschiedlichen Patientenzahlen basieren, in Bochum und Berlin auf weniger als 15 Patienten, zeigt Abbildung 15.

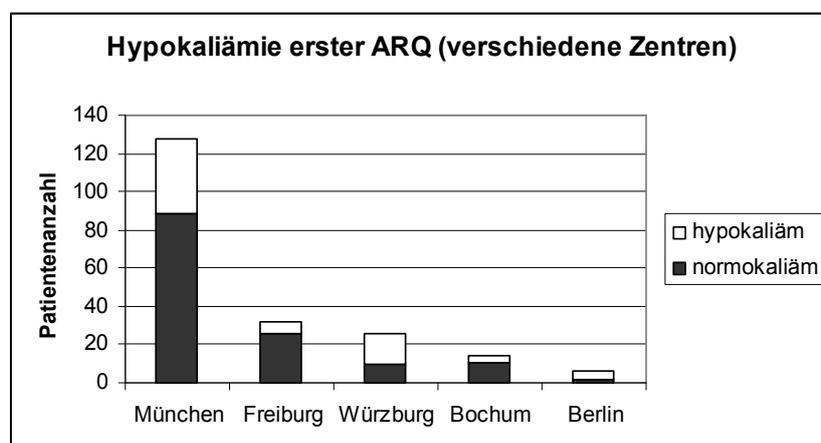


Abbildung 15. Plasmakaliumkonzentration zum Zeitpunkt des ersten ARQs

2.2.7 Labor und Methoden

Zur Bewertung der Ergebnisse des Screenings auf PHA mittels ARQ ist die Kenntnis des Labors, in dem die Messung vorgenommen wurde, unerlässlich. Zum einen ist dies dadurch begründet, dass verschiedene Labore mit unterschiedlichen Messverfahren (Assays) arbeiten, deren erzielte Werte erheblich differieren. Eine Beurteilung des ARQs muss aus diesem Grund immer den angewandten Assay berücksichtigen. Zum anderen wird von den Herstellern der Assays gefordert, dass jedes Labor seine eigenen Referenzbereiche in Erfahrung bringen soll, was bedeutet, dass selbst bei Verwendung des gleichen Assays Unterschiede in den von verschiedenen Laboren erzielten Werten bestehen können.

Im Folgenden wird betrachtet, in welchen Laboren die ARQ-Erstbestimmungen durchgeführt wurden, welchen Methoden zur Anwendung kamen und welche Ergebnisse mit verschiedenen Assays erzielt wurden.

2.2.7.1 Bestimmung in internen /externen Laboren

Der Großteil aller ARQ-Erstbestimmungen (87,9%) wurde in den hauseigenen bzw. mit dem Zentrum assoziierten (Bochum) Laboren durchgeführt, wobei die Rate von Zentrum zu Zentrum von 68,2% (Würzburg) bis 97,8% (Bochum) schwankt. 7,6% der Messungen wurden in Fremdlaboren, also in anderen Kliniken oder durch niedergelassene Ärzte durchgeführt. Bei 4,5% der ARQ-Erstbestimmungen war das Labor unbekannt, konnte also nicht im Register erfasst werden. Hier ist der Anteil in Berlin mit 22,5% der Messungen deutlich höher als in allen anderen Zentren (0-6,1%). Genauere Angaben sind Tabelle 18 zu entnehmen.

Tabelle 18. ARQ-Erstbestimmungen in internen /externen Laboren

	gesamt	München	Freiburg	Würzburg	Bochum	Berlin
Anzahl	484	265	57	66	47	49
Bestimmungen im eigenen Labor	87,9%	91,7%	94,7%	68,2%	97,8%	75,5%
Fremdlabor	7,6%	6,0%	3,5%	25,9%	2,2 %	2,0%
Labor unbekannt	4,5%	2,3%	1,8%	6,1%	0%	22,5%

Bei den hauseigenen Laboren handelt es sich in München um drei und in Bochum um zwei verschiedene Laboratorien. Alle anderen Zentren haben ihre Proben in je einem im Hause üblichen Labor bestimmen lassen. Diese Labore werden als eigene bzw. interne Labore bezeichnet. Um welche Laboratorien es sich dabei handelt ist Tabelle 19 zu entnehmen.

Tabelle 19. Labore verschiedener Zentren

Zentrum	Labor	Abkürzung
München	Labor des Instituts für Prophylaxe und Epidemiologie der Kreislaufkrankheiten, Med. Klinik Innenstadt, Prof. Lorenz	INN_Lo (Mü)
	Endokrinologisches Labor, Med. Klinik Innenstadt	INN_Endo (Mü)
	Institut für Klinische Chemie Großhadern, Klinikum Großhadern	GH_KC (Mü)
Bochum	Labor Stein und Kollegen (Wallstr. 10, 41061 Mönchengladbach)*	Stein (Bo)
	Labor Dr. Eberhard & Partner (Brauhausstr.4, 44137 Dortmund)	Eberhard (Bo)
Freiburg	Endokrinologisches Labor der Universitätsklinik Freiburg	Freiburg
Würzburg	Endokrinologisches Labor, Med. Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Würzburg	Würzburg
Berlin	Hormonanalytisches Labor, Campus Charite Mitte, Charite Universitätsmedizin Berlin	Berlin

*Proben übermittelt durch Labor Gatermann (Bochum)

In München wurden knapp über 60% (n=158) der hausinternen Messungen im Labor des Instituts für Prophylaxe und Epidemiologie der Kreislaufkrankheiten durchgeführt, weitere 25% (n=65) im endokrinologischen Labor der Medizinischen Klinik Innenstadt und nur 5,3% (entsprechend 14 ARQ-Erstbestimmungen) im Klinikum Großhadern.

Bei den Bochumer Patienten verteilen sich die ARQ-Erstbestimmungen zu gleichen Teilen auf die beiden dort üblichen Labore Stein und Eberhard (je 22 Messungen).

2.2.7.2 Ausschluss von Messungen

Für die nun folgende Betrachtung der Labormethodik und der Ergebnisse des Screenings ist es nötig, einige Messungen auszuschließen. Zunächst betrifft dies alle ARQ-Erstbestimmungen, bei denen das Labor unbekannt ist (n=22) oder die in einem Fremdlabor durchgeführt wurden (n=37), da in diesen Fällen nicht bekannt ist, mit welchem Assay das Ergebnis zustande kam. Sechs weitere Messungen lagen so lange zurück, dass das jeweilige Labor keine verlässlichen Angaben über das angewendete Messverfahren mehr geben konnte, und in drei Fällen lagen offensichtlich fehlerhafte Angaben vor, da Einheit und Assay nicht kompatibel waren. Bei 7 Bestimmungen war keine Einheit dokumentiert, so dass die Ergebnisse ebenfalls nicht verwertbar waren.

Elf Patienten hatten sich zum Zeitpunkt des ersten im Register erfassten ARQs bereits einer Adrenalektomie unterzogen. Diese postoperativen Messungen sind ebenfalls aus der Analyse der Einflussfaktoren des ARQs ausgeschlossen worden, da im Falle einer korrekten Diagnosestellung eine kurative Therapie durch die Operation erfolgte. Der Verdacht auf ein weiterhin bestehendes Conn-Syndrom erscheint deshalb nicht ausreichend gerechtfertigt. Insgesamt wurden nach eben erläuterten Kriterien 86 der 484 Erstbestimmungen ausgeschlossen, so dass die weitere Analyse auf 398 ARQ-Erstbestimmungen bzw. Patienten basiert.

2.2.7.3 Anzahl der Bestimmungen pro Labor

Die ARQ-Erstbestimmungen erfolgten in acht verschiedenen Laboren. Die größte Anzahl an Bestimmungen nahm mit 157 (entsprechend 39,4%) der Messungen das Labor des Instituts für Epidemiologie und Prophylaxe der Kreislaufkrankheiten in München vor, gefolgt vom endokrinologischen Labor der Medizinischen Klinik Innenstadt (München) (n=64) und dem endokrinologischen Labor der Universitätsklinik Freiburg (n=47). Aus den Laboren in Würzburg und Berlin liegen 37 bzw. 36 Bestimmungen vor, die beiden Bochumer Labore führten 21 bzw. 22 Bestimmungen durch und im Klinikum Großhadern wurden 14 erste ARQs gemessen. Abbildung 16 veranschaulicht diesen Sachverhalt.

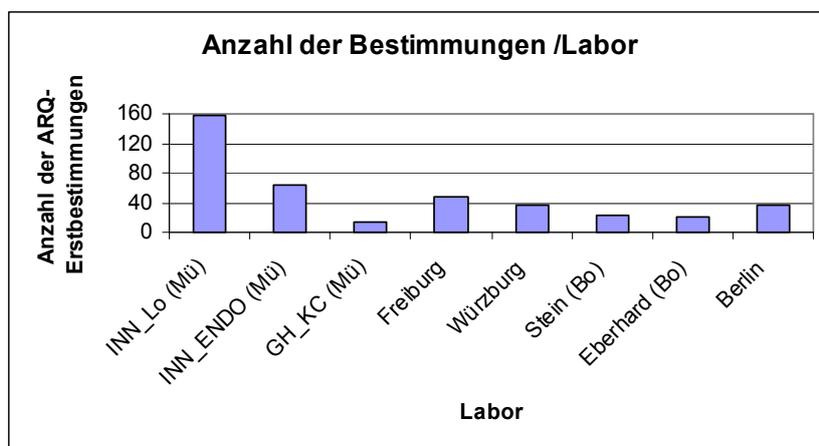


Abbildung 16. Anzahl der ARQ-Erstbestimmungen pro Labor

2.2.7.4 verwendete Assays

In diesen Laboren kamen vier verschiedene Aldosteron- und fünf verschiedene Reninassays zur Anwendung, von denen zwei Plasmareninaktivität (PRA) und drei Plasmareninkonzentration (PRC) quantifizieren. Mit dem Reninassay der Firma DSL (PRC) wurde allerdings nur ein einziger ARQ bestimmt.

Aldosteronassays

- Anzahl der Bestimmungen pro Assay

Bei den Aldosteronassays handelt es sich um Assays der Firmen Adaltis (RIA), DPC Biermann (RIA), Nichols (LIA) und Demeditec (RIA). Die Assaycharakteristika sind dem Material und Methoden-Teil dieser Arbeit zu entnehmen.

Knapp über 60% der Aldosteronwerte wurden mit Aldosterone Maia (Adaltis) bestimmt, ein Viertel (25,4%) mit Coat-A-Count Aldosteron (DPC Biermann), weitere 9,8% bzw. 4,5% mit den Produkten der Firmen Nichols und Demeditec. Abbildung 17 zeigt die Anzahl der Bestimmungen pro Aldosteronassay.

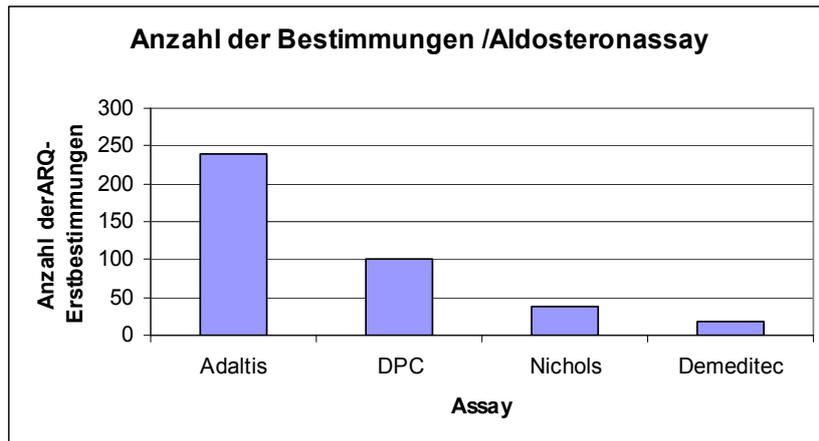


Abbildung 17. Anzahl der ARQ-Erstbestimmungen pro Aldosteronassay

- *In verschiedenen Laboren angewandte Aldosteronassays*

In den verschiedenen Laboren wurden unterschiedliche Assays zur Bestimmung des ersten ARQs verwendet. Da sich die ARQ-Erstbestimmungen über einen großen Zeitraum erstrecken (von 1989-2006), ist es nicht verwunderlich, dass in drei Laboren die Methode gewechselt wurde, in zwei davon sogar zwei Mal.

Im Institut für Kreislaufkrankheiten in München, sowie im endokrinologischen Labor der Universitätsklinik Freiburg wurden alle Aldosteron-Erstbestimmungen mit dem Assay der Firma Adaltis durchgeführt, in Würzburg und im Labor Eberhard (Bochum) mit Coat-A-Count von DPC und im Labor Stein (Bochum) mit Direkt-Renin von Nichols.

Im endokrinologischen Labor der Medizinischen Klinik Innenstadt (München) kamen alle drei eben erwähnten Assays zur Anwendung, während in Berlin 50% der Bestimmungen mit dem Assay der Firma Demeditec erfolgten. Genauer ist Abbildung 18 zu entnehmen.

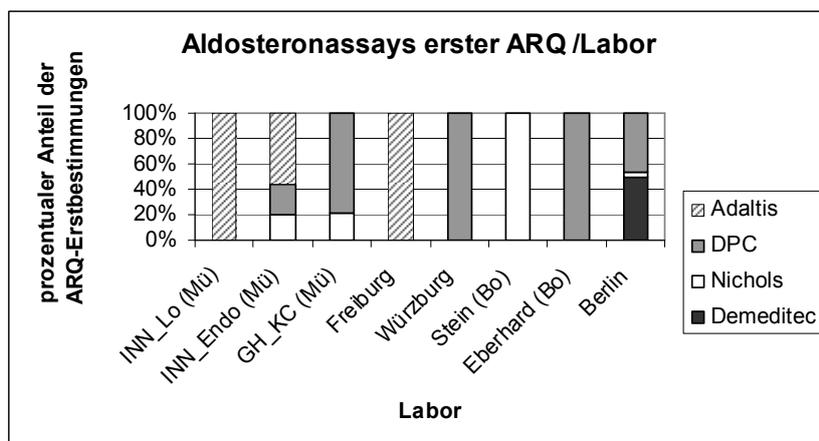


Abbildung 18. Prozentualer Anteil der Aldosteronassays in verschiedenen Laboren

Tabelle 20 gibt die teilweise doch erheblich unterschiedliche Anzahl der Bestimmungen pro Assay und Labor im Überblick wieder:

Tabelle 20. Anzahl der Bestimmungen pro Assay und Labor (Aldosteron)

	Adaltis	DPC	Nichols	Demeditec	gesamt
gesamt	240	101	39	18	398
INN_Lo (Mü)	157	-	-	-	157
INN_Endo (Mü)	36	15	13	-	64
GH_KC Mü)	-	11	3	-	14
Freiburg	47	-	-	-	47
Stein (Bo)	-	-	22	-	22
Eberhard (Bo)	-	21	-	-	21
Würzburg	-	37	-	-	37
Berlin Mitte	-	17	1	18	36

- *Referenzbereiche*

Sowohl bei Aldosteron- als auch bei Reninwerten werden in den Packungsbeilagen je nach Körperposition unterschiedliche Referenzbereiche beschrieben. Mit niedrigeren Werten ist bei beiden Hormonen zu rechnen, wenn die Blutentnahme beim liegenden Patienten erfolgt. Wird die Blutprobe hingegen unter Orthostase abgenommen (aufrecht), so steigen physiologischerweise die Konzentrationen der Hormone im Blut, so dass sich auch der Referenzbereich hin zu höheren Werten verschiebt.

Die von den Laboren herausgegebenen Referenzbereiche sind allerdings nicht in jedem Fall mit den in der Packungsbeilage angegebenen erwarteten Werten identisch. Auch unterscheidet nicht jedes Labor zwischen basalen und stimulierten Werten. Teilweise handelt es sich nur um minimale Unterschiede, andere Werte differieren erheblich. Folgender Tabelle 21 sind die von den verschiedenen Laboren angegebenen Aldosteron-Referenzbereiche und diejenigen der Packungsbeilage zu entnehmen. Dieselbe tabellarische Auflistung bezüglich der Renin-Referenzbereiche findet sich etwas später im Text.

Tabelle 21. Referenzbereiche Aldosteronassays

	Adaltis	DPC	Nichols	Demeditec
Packungsbeilage	70-350 pg/ml aufrecht 12-150 pg/ml liegend	40-310 pg/ml aufrecht 10-160 pg/ml liegend	30-340 pg/ml aufrecht (8-10 Uhr) 20-230 pg/ml aufrecht (16-18 Uhr) 20-190 pg/ml liegend	38-313 pg/ml aufrecht 29-162 pg/ml liegend
INN_Lo (Mü)	< 80 pg/ml	-	-	-
INN_Endo (Mü)	siehe Packungsbeilage	siehe Packungsbeilage	35-340 pg/ml aufrecht 20-190 pg/ml liegend	-
GH_KC Mü)	-	siehe Packungsbeilage	< 180 ng/l	-
Freiburg	siehe Packungsbeilage	-	-	-
Stein (Bo)	-	-	40-310 pg/ml aufrecht 10-160 pg/ml liegend	-
Eberhard (Bo)	-	70-295 pg/ml aufrecht 12-125 pg/ml liegend	-	-
Würzburg	-	38-313 pg/ml	-	-
Berlin Mitte	-	siehe Packungsbeilage	siehe Packungsbeilage	70-349 pg/ml aufrecht 12-151 pg/ml liegend

Reninassays

- Anzahl der Bestimmungen pro Reninassay (Aufteilung in PRA /PRC)

61,8% der ARQ-Erstbestimmungen, entsprechend 246 Werten, basierten auf einer Messung der Plasmapreninaktivität. Davon wurden 157 mit dem Assay der Firma Adaltis, die restlichen 89 Bestimmungen mit RENTCK (DiaSorin) durchgeführt. Die Plasmapreninkonzentration wurde in 106 Fällen mit Nichols' Direkt-Renin quantifiziert, bei 45 Patienten mit Renin III von CisBio. Bei einem Patienten kam ein Assay der Firma DSL zur Messung der PRC zur Anwendung, was aber grafisch nicht dargestellt wird.

Die Aufteilung der ARQ-Erstbestimmungen in PRC und PRA, sowie die Anzahl der Messungen pro Assay veranschaulichen Abbildung 19 und 20.

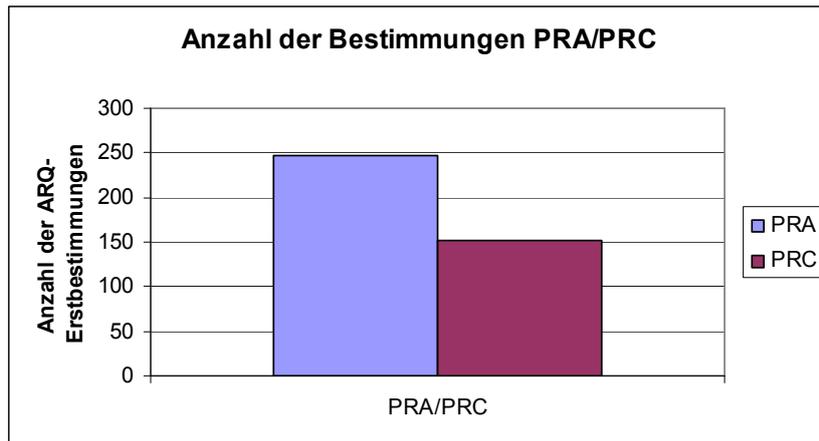


Abbildung 19. Aufteilung der ARQ-Erstbestimmungen in PRA /PRC

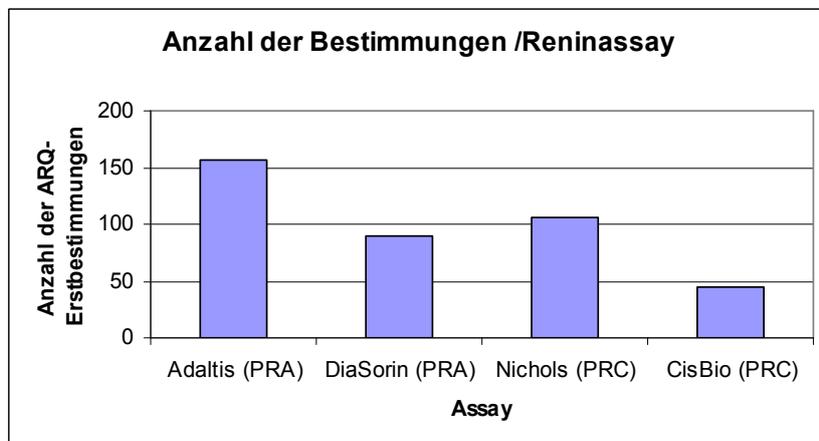


Abbildung 20. Anzahl der ARQ-Erstbestimmungen pro Reninassay

- *In verschiedenen Laboren angewandte Assays*

Während in Würzburg und im Institut für Kreislaufprophylaxe (München) ausschließlich Plasmareninaktivitäten bestimmt wurden (im einen Fall mittels RENTCK, DiaSorin, im anderen mit Renin Maia, Adaltis), erfolgte in Bochum, Berlin und im endokrinologischen Labor der MKI (München) die Bestimmung der PRC. In Freiburg und München-Großhadern kam beides vor, auch wenn die einzige Bestimmung einer Plasmareninkonzentration in Großhadern in Abbildung 21 nicht zu erkennen ist.

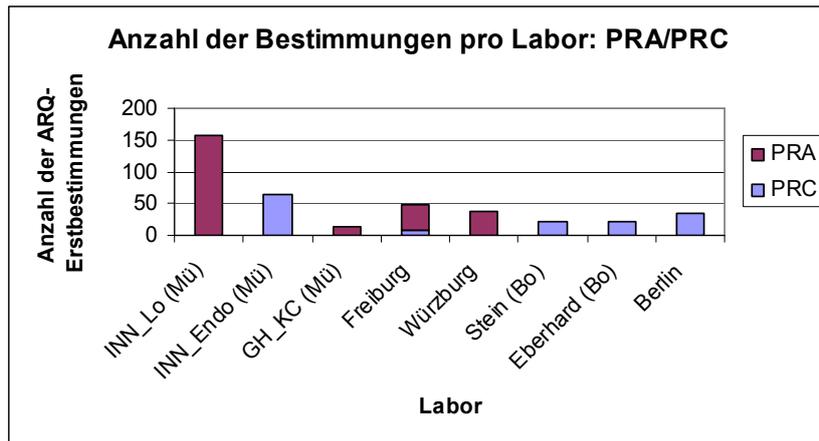


Abbildung 21. Anzahl der PRA /PRC-Erstbestimmungen pro Labor

Den prozentualen Anteil der verschiedenen Assays an den ersten ARQ-Bestimmungen in den verschiedenen Laboren kann man Abbildung 22 entnehmen. Da die Prozente allerdings auf sehr unterschiedlicher Anzahl an Messungen basieren, ist die Anzahl der Bestimmungen pro Assay und deren Aufteilung auf verschiedene Labore in Tabelle 22 nochmals aufgeführt.

Im Labor des Instituts für Kreislaufprophylaxe in München kam ausschließlich Renin Maia (Adaltis) zur Anwendung, in Würzburg DiaSorin und im Labor Stein (Bochum) Direkt-Renin von Nichols Advantage. Bei den restlichen Laboratorien erfolgten die ARQ-Erstbestimmungen mit je zwei verschiedenen Assays. Weitere Einzelheiten sind ebenfalls Abbildung 22 bzw. Tabelle 22 zu entnehmen.

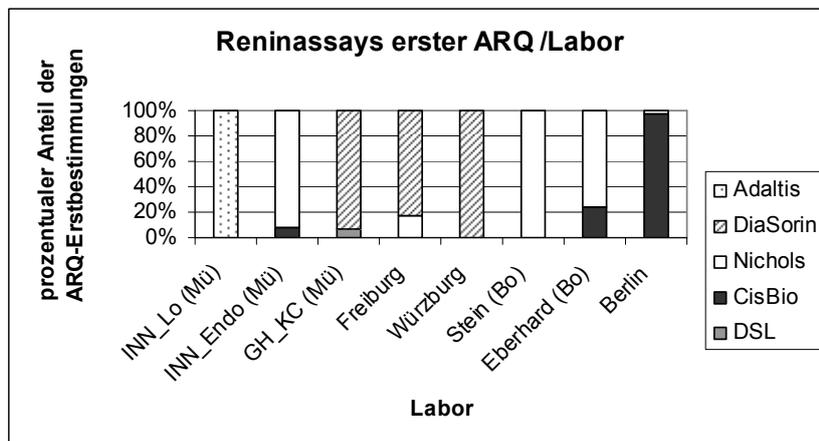


Abbildung 22. Prozentualer Anteil der Reninassays in verschiedenen Laboren

Tabelle 22. Anzahl der Bestimmungen pro Assay und Labor (Renin)

	Adaltis (PRA)	Dia Sorin (PRA)	Nichols (PRC)	CisBio (PRC)	DSL (PRC)	gesamt
gesamt	157	89	106	45	1	398
INN_Lo (Mü)	157	-	-	-	-	157
INN_ENDO (Mü)	-	-	59	5	-	64
GH_KC Mü)	-	13	-	-	1	14
Freiburg	-	39	8	-	-	47
Stein (Bo)	-	-	22	-	-	22
Eberhard (Bo)	-	-	16	5	-	21
Würzburg	-	37	-	-	-	37
Berlin Mitte	-	-	1	35	-	36

- *Referenzbereiche*

Wie bereits angesprochen, stimmen die in der Packungsbeilage aufgeführten und vom einzelnen Labor herausgegebenen Referenzwerte nicht immer überein. Manche Labore geben auch bezüglich den Umständen der Blutentnahme unterschiedliche Voraussetzungen für die Gültigkeit der Referenzbereiche vor. Während zum Beispiel im Labor des Klinikums Großhadern (München) nicht zwischen basalen und stimulierten Werten unterschieden wird, gibt das endokrinologische Labor der Charite Berlin Mitte nach Altersgruppe differenzierte Werte an, wie aus Tabelle 23 ersichtlich.

Tabelle 23. Referenzbereiche Reninassays

	Adaltis (PRA)	Dia Sorin (PRA)	Nichols (PRC)	CisBio (PRC)
Packungsbeilage	0,98-4,18 ng/ml/h aufrecht 0,51-2,64 ng/ml/h liegend	1,5-5,7 ng/ml/h aufrecht 0,2-2,8 ng/ml/h liegend	3,3-41 mU/l aufrecht 2,4-29 mU/l sitzend	5,0- 54,8 mU/l aufrecht 5,0-26,6 mU/l liegend
INN_Lo (Mü)	>2,5 ng/ml/h aufrecht 0,5-1,5 ng/ml/h liegend	-	-	-
INN_ENDO (Mü)	-	-	siehe Packungsbeilage	siehe Packungsbeilage
GH_KC Mü)	-	0,8-4,0 ng/ml/h	[10-100 mU/l] keine Messung!	-
Freiburg	-	siehe Packungsbeilage	siehe Packungsbeilage	-
Stein (Bo)	-	-	2,8-39,7 mU/l (<65J); <55,4 mU/l (>65J) aufrecht 4,4-45,8 mU/l (<65J); <33,2 mU/l (>65J) liegend	-
Eberhard (Bo)	-	-	siehe Packungsbeilage	siehe Packungsbeilage
Würzburg	-	siehe Packungsbeilage	-	-
Berlin Mitte	-	-	siehe Packungsbeilage	aufrecht: 8,5-64,2 mU/l (20-40J); 3,0-98,6 mU/l (40-60J); 0,7-55,3 mU/l (>60J) liegend: 6,0-33,4 mU/l (20-40J); 1,8-33,5 mU/l (40-60J); 0,2-26,7 mU/l (>60J)

ARQ – Assaykombinationen

Bisher war entweder vom verwendeten Aldosteron- oder Reninassay die Rede. Bei der Analyse des Screenings mittels Aldosteron-Renin-Quotienten und dessen Ergebnissen ist allerdings die Kombination von Aldosteron- und Reninassay entscheidend. Aus diesem Grund wird nun untersucht, welche Assaykombinationen zur Anwendung kamen. Der Aldosteronassay wird im Folgenden jeweils zuerst genannt.

Es zeigt sich in Tabelle 24, dass die ARQ-Erstbestimmungen mit 10 verschiedenen Assaykombinationen durchgeführt wurden, von denen zwei aufgrund einer Fallzahl ≤ 3 nachfolgend nicht mehr berücksichtigt werden.

Tabelle 24. Anzahl der Bestimmung mit verschiedenen Assaykombinationen

Renin (PRA/PRC) \ Aldosteron (PAC)	Adaltis	DPC	Nichols	Demeditec
Adaltis (PRA)	157	-	-	-
DiaSorin (PRA)	39	47	3	-
Nichols (PRC)	44	26	36	-
CisBio (PRC)	-	27	-	18
DSL (PRC)	-	1	-	-

Hierbei kommt der Kombination der beiden Assays von Adaltis (Aldosteron und Renin Maia) mit 157 Messungen der größte prozentuale Anteil zu (39,8%). Nichols/Nichols, Adaltis/DiaSorin, Adaltis/Nichols und DPC/ DiaSorin tragen zwischen 9,1%-11,9% aller Bestimmungen bei. Demeditec/CisBio ist mit nur 18 ARQ-Erstbestimmungen entsprechend 4,6% die seltenste Kombination.

Abbildung 23 veranschaulicht diesen Sachverhalt, während Tabelle 25 die exakten Zahlen im Überblick auflistet. Aus der Tabelle geht auch hervor, wie sich die Messungen pro Assaykombination auf verschiedene Labore aufteilen.

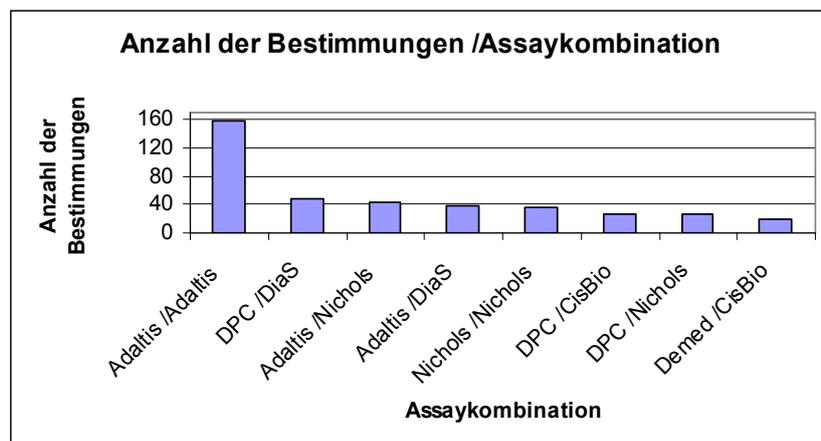


Abbildung 23. Anzahl der ARQ-Erstbestimmungen pro Assaykombination

Tabelle 25. Anzahl der Bestimmungen mit verschiedenen Assaykombinationen pro Labor

	Adaltis /Adaltis	DPC /DiaS	Adaltis /Nichols	Adaltis /DiaS	Nichols /Nichols	DPC /CisBio	DPC /Nichols	Demed /CisBio
gesamt	157	47	44	39	36	27	26	18
INN_Lo (Mü)	157	-	-	-	-	-	-	-
INN_ENDO (Mü)	-	-	36	-	13	5	10	-
GH_KC Mü)	-	10	-	-	-	-	-	-
Freiburg	-	-	8	39	-	-	-	-
Stein (Bo)	-	-	-	-	22	-	-	-
Eberhard (Bo)	-	-	-	-	-	5	16	-
Würzburg	-	37	-	-	-	-	-	-
Berlin Mitte	-	-	-	-	1	17	-	18

3 Einflussfaktoren des Aldosteron-Renin-Quotienten

Der ausführlichen Betrachtung der durchgeführten biochemischen Primärdiagnostik und deren Umständen soll sich nun eine Analyse der Ergebnisse des Screenings mittels Aldosteron-Renin-Quotienten anschließen.

Hier ist es einerseits von Interesse, welche ARQs im vorliegenden Kollektiv von Patienten mit hochgradigem Verdacht auf primären Hyperaldosteronismus gemessen wurden. Zum anderen soll untersucht werden, ob sich bei den Patienten des Conn-Registers bereits beschriebene oder mögliche weitere Einflussfaktoren des Aldosteron-Renin-Quotienten darstellen lassen, soweit dies im Rahmen einer retrospektiven Studie möglich ist.

Dabei wird in allen Fällen auf den ersten pro Patient gemessenen ARQ Bezug genommen.

3.1 Vergleich der Werte unterschiedlicher Assays

Da bekannt ist, dass das Ergebnis einer Bestimmung von Aldosteron und Renin im Blut in erheblichem Maße vom angewandten Assay abhängt (Schirpenbach et al., 2006a), muss der erste Schritt der Analyse in einem Vergleich der mit verschiedenen Assays gemessenen Aldosteron- und Reninwerte bzw. der mit verschiedenen Assaykombinationen gemessenen ARQs bestehen. Auch wenn die Proben von unterschiedlichen Patienten stammen, lassen sich doch über relativ große Fallzahlen Unterschiede in den mit verschiedenen Assays erzielten Werten darstellen.

Der Einfachheit halber werden die verwendeten Assays im Folgenden mit dem Firmennamen bezeichnet.

3.1.1 Aldosteron

Betrachtet man die mit verschiedenen Aldosteronassays gemessenen Werte, so zeigt sich, dass zwischen den vier angewandten Assays erhebliche Unterschiede bestehen. Abbildung 24 stellt wichtige

Parameter der Verteilung dar: Im unteres (1.) und oberes (3.) Quartil umschließenden Boxplot ist der Median eingezeichnet; das Ende der Fehlerindikatoren entspricht der 5. bzw. 95. Perzentile.

Tabelle 26 sind die exakten Werte von Median, unterem und oberem Quartil, der maximal und minimal gemessene Aldosteronwert pro Assay sowie der Standardfehler des Mittelwerts (SEM) zu entnehmen.

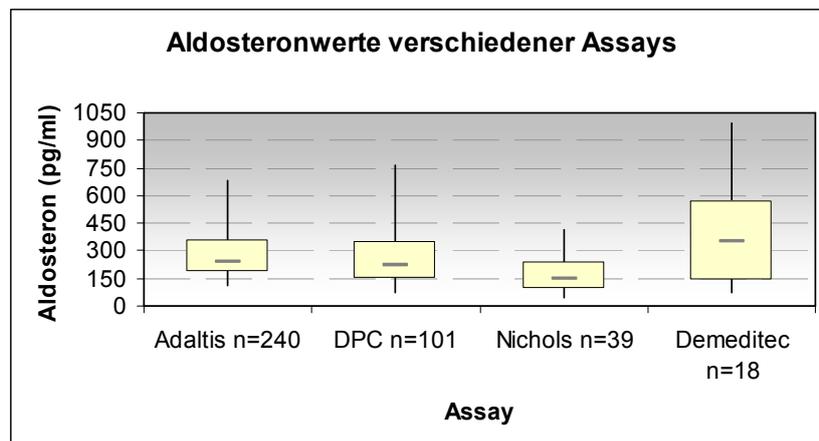


Abbildung 24. Aldosteronwerte verschiedener Assays; im unteres und oberes Quartil umschließenden Boxplot eingezeichneter Median, Fehlerindikatoren zeigen 5. und 95. Perzentile an

Tabelle 26. Aldosteronwerte verschiedener Assays

	Adaltis	DPC	Nichols	Demeditec
Anzahl der Messungen	240	101	39	18
Median \pm SEM*	239,5 \pm 15,3	222,0 \pm 96,1	150,0 \pm 17,2	351,4 \pm 65,5
Minimum*	57,1	38,6	35,0	71,0
Maximum*	2399,0	9800,0	422,5	990,3
unteres Quartil*	188,0	149,1	95,2	137,2
oberes Quartil*	360,8	347,0	237,3	572,5

* pg/ml

In der statistischen Analyse mittels Kruskal-Wallis-Test ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den mittels verschiedener Assays erzielten Ergebnissen ($\chi^2=26,379$, df 3, $p<0,001$).

Der daraufhin für jedes Assaypaar durchgeführte Mann-Whitney Test zeigte, dass die mit dem Assay der Firma Nichols gemessenen Werte hochsignifikant niedriger sind als bei allen anderen Assays. Hierbei liegt das Signifikanzniveau zwischen $p<0,001$ (Vergleich mit Adaltis) und $p=0,006$ (Vergleich mit Demeditec) (Nichols-Adaltis: $U=2334$, $N_1=240$, $N_2=39$, $p<0,001$; Nichols-DPC: $U=1285,5$, $N_1=101$, $N_2=39$, $p=0,001$; Nichols-Demeditec: $U=191$, $N_1=39$, $N_2=18$, $p=0,006$).

Die mit dem Assay der Firma Adaltis gemessenen Werte weisen signifikant höhere Werte im Vergleich zu denjenigen mit DPC auf ($U=10434$, $N_1=240$, $N_2=101$, $p=0,043$), wohingegen zwischen Demeditec und Adaltis oder DPC kein signifikanter Unterschied besteht, was möglicherweise auf der

niedrigen Fallzahl von nur 18 Messungen mit Demeditec beruht (Demeditec-Adaltis: U=2011, N1=18, N2=240, p=0,626; Demeditec-DPC: U=752, N1=18, N2=101, p=0,244).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der paarweise Vergleich der mit verschiedenen Assays gemessenen Werte einen signifikanten Unterschied zwischen 4 von 6 Assaypaaren ergibt, wobei bei beiden nicht-signifikanten Fällen bei je einem Assay nur 18 Messungen vorliegen.

3.1.2 Renin

Bei der Bestimmung des Renins lassen sich nur die Ergebnisse derjenigen Assays vergleichen, die denselben Parameter messen, also Aktivität oder Konzentration. Hierbei liegen die erwarteten Werte der in ng/ml/h quantifizierten Plasmareninaktivität deutlich unter denen der Plasmareninkonzentration (mU/l). Abbildung 25 und 26 zeigen entsprechend der obigen Abbildung für Aldosteron (Abbildung 24) Quartile und 5/95er Perzentile der Reninwerte:

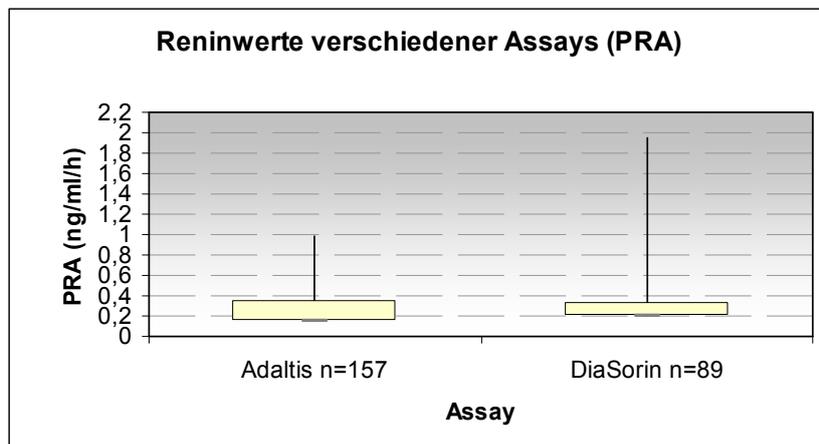


Abbildung 25. Reninwerte verschiedener Assays (PRA)

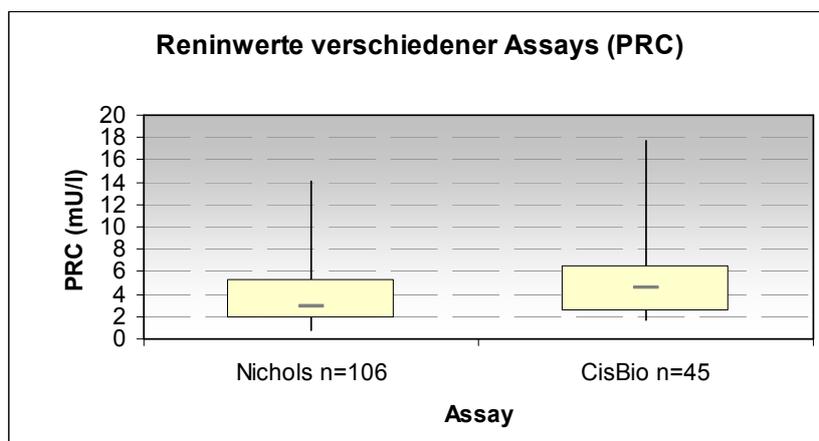


Abbildung 26. Reninwerte verschiedener Assays (PRC)

Die Tabelle 27 zu entnehmende Verteilung der Werte zeigt sowohl für die beiden PRA- als auch PRC-Assays einen hochsignifikanten Unterschied im Mann-Whitney-Test, wobei DiaSorin höhere Werte

als Adaltis und CisBio höhere Werte als Nichols liefert (PRA: U=4321, N10157, N2=89, p<0,001; PRC: U=1743, N1=106, N2=45, p=0,009).

Tabelle 27. Reninwerte verschiedener Assays

	Adaltis (PRA)	DiaSorin (PRA)	Nichols (PRC)	CisBio (PRC)
Anzahl der Messungen	157	89	106	45
Median ±SEM*	0,15 ±0,04	0,20 ±0,06	2,86 ±0,42	4,48 ±0,69
Minimum*	0,15	0,20	0,80	1,60
Maximum*	3,70	2,80	26,00	20,70
unteres Quartil*	0,15	0,20	1,80	2,49
oberes Quartil*	0,35	0,34	5,31	6,50

* Einheiten: PRA in ng/ml/h, PRC in mU/l

3.1.3 ARQ-Werte verschiedener Assaykombinationen

Betrachtet man nun die Werte, die mit verschiedenen Assaykombinationen erzielt wurden, so ist abermals nur ein Vergleich innerhalb der Kombinationen, die PRA und derer die PRC messen sinnvoll. Auch hier werden die Assays wieder mit dem Namen des Herstellers bezeichnet, wobei der erstgenannte Assay jeweils dem Aldosteronassay, der zweite dem Reninassay entspricht.

3.1.3.1 PRA

Die ARQ-Werte der mit drei verschiedenen Assaykombinationen gemessenen PRA stellen sich folgendermaßen dar:

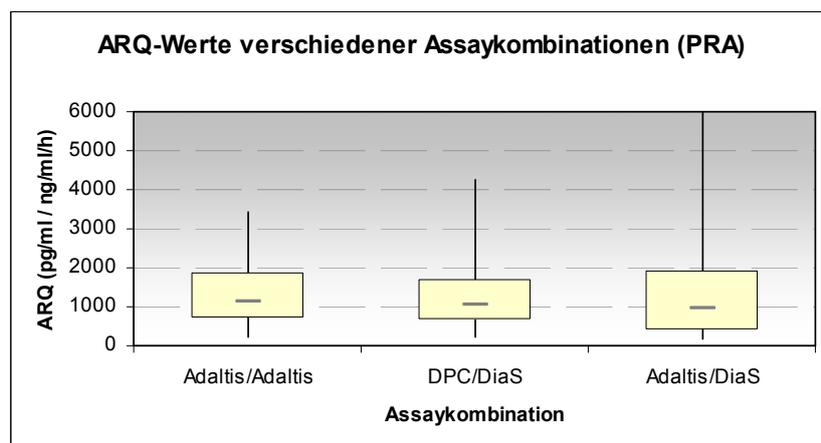


Abbildung 27. ARQ-Werte verschiedener Assaykombinationen (PRA)

Tabelle 28. ARQ-Werte verschiedener Assaykombinationen (PRA); (Aldosteronassay /Reninassay)

	Adaltis /Adaltis	Adaltis /DiaSorin	DPC /DiaSorin
Anzahl der Messungen	157	39	47
Median ±SEM*	1133 ±92	975 ±339	1030 ±156
Minimum*	117	102	173
Maximum*	8513	11995	4455
unteres Quartil*	689	382	667
oberes Quartil*	1863	1900	1685

* Einheit: pg/ml / ng/ml/h

Obwohl sowohl zwischen den beiden Aldosteronassays (Adaltis und DPC, $p=0,043$) als auch zwischen den PRA-Assays (Adaltis und DiaSorin, $p<0,001$) ein signifikanter bzw. hochsignifikanter Unterschied besteht, so ist dieser zwischen den auf den Assaykombinationen beruhenden Quotienten nicht mehr zu finden (Kruskal-Wallis-Test PRA: $\chi^2= 2,276$, $df= 2$, $p=0,321$).

Die Werte der Kombination Adaltis/Adaltis liegen im Mittel über denjenigen der mit DPC/DiaSorin gemessenen ARQs. Mit der Assaykombination DPC/DiaSorin ergab sich ein höherer Median als bei der Assaykombination Adaltis/DiaSorin. Es lässt sich allerdings kein signifikanter Unterschied erkennen.

3.1.3.2 PRC

Zwischen den in Abbildung 28 und Tabelle 29 dargestellten, mit verschiedenen PRC- Assaykombinationen bestimmten ARQs, ergibt sich hingegen im Kruskal-Wallis-Test eine hochsignifikante Differenz ($\chi^2=15,343$, $df=4$, $p=0,004$).

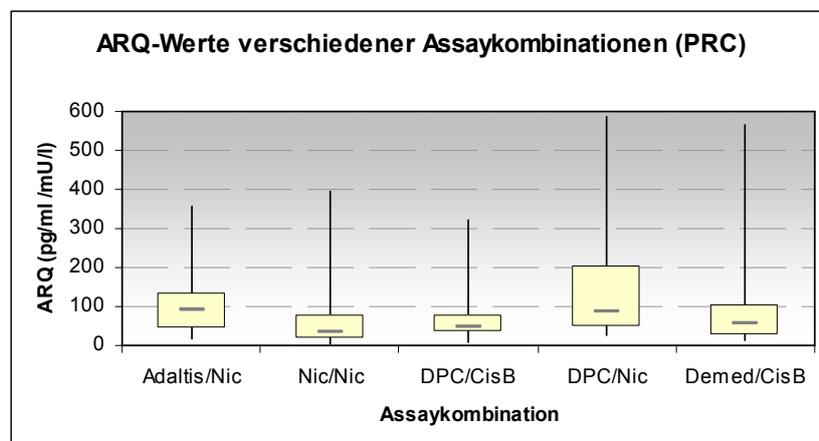


Abbildung 28. ARQ-Werte verschiedener Assaykombinationen (PRC)

Tabelle 29. ARQ-Werte verschiedener Assaykombinationen (PRC); (Aldosteronassay/Reninassay)

	Adaltis / Nichols	Nichols / Nichols	DPC / CisBio	DPC / Nichols	Demeditec / CisBio
Anzahl der Messungen	44	36	27	26	18
Median \pm SEM*	92,2 \pm 15,6	34,7 \pm 16,2	46,4 \pm 16,9	85,5 \pm 29,1	57,1 \pm 41,1
Minimum*	10,1	2,19	4,9	21,4	12,2
Maximum*	508,8	407,5	347,9	605,9	565,5
unteres Quartil*	42,4	16,6	33,1	48,5	28,1
oberes Quartil*	136,7	79,5	77,1	202,4	103,3

* Einheit: pg/ml / mU/l

Der daraufhin durchgeführte Mann-Whitney-Test ergab zwischen je zwei Assaykombinationen einen hochsignifikanten, zwischen einem Assaykombinationsvergleich einen signifikanten Unterschied und bei einem weiteren Vergleich zweier Assaykombinationen zumindest einen Trend zur Signifikanz ($p=0,06$ Adaltis/Nichols und DPC/CisBio). Bei vier der sieben nicht signifikanten Assaykombinationsvergleiche ist die Assaykombination Demeditec/CisBio mit der geringsten Anzahl an Messungen ($n=18$) beteiligt. Einen Überblick gibt Tabelle 30.

Tabelle 30. Mann-Whitney-Test zwischen je zwei Assaykombinationen (AK)

AK 1	AK 2	U	N1	N2	p
Adaltis/Nic	DPC/Nic	499	44	26	0,375
Adaltis/Nic	DPC/CisB	435	44	27	0,06
Adaltis/Nic	Nic/Nic	491	44	36	0,004
Adaltis/Nic	Demed/CisB	330	44	18	0,306
DPC/Nic	DPC/CisB	230	26	27	0,031
DPC/Nic	Nic/Nic	241	26	36	0,001
DPC/Nic	Demed/CisB	172	26	18	0,139
DPC/CisB	Nic/Nic	382	27	36	0,149
DPC/CisB	Demed/CisB	225	27	18	0,677
Nic/Nic	Demed/CisB	239	36	18	0,119

Es finden sich mit der Assaykombination Adaltis/Nichols die höchsten Werte (Median \pm SEM= 92,2 \pm 15,6 pg/ml / mU/l), mit Nichols/Nichols die niedrigsten Quotienten (Median \pm SEM= 34,7 \pm 16,2 pg/ml / mU/l). Der Unterschied der mit diesen beiden Assaykombinationen erzielten Ergebnisse ist hochsignifikant.

3.2 Assayunabhängige Einflussgrößen des Aldosteron-Renin-Quotienten

Da die Abhängigkeit der erwarteten Werte vom angewandten Assayverfahren als gesichert anzusehen ist, und sich auch in vorliegendem Kollektiv in den allermeisten Fällen signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Aldosteron- und Reninassays ergeben, muss die Analyse der assayunabhängigen Einflussfaktoren des ARQs getrennt nach den verschiedenen Assaykombinationen erfolgen.

Weil bei den Patienten des Conn-Registers acht verschiedene Assaykombinationen zur Anwendung kamen, kommt es durch eine assayspezifische Gruppeneinteilung leider nicht selten zu Fallzahlen, für die eine statistische Auswertung im Rahmen einer retrospektiven Studie nicht mehr vertretbar erscheint.

Die Assaykombination Adaltis/Adaltis ist die mit Abstand am häufigsten verwendete (n=157 vs. n=18-44 (minimale bzw. maximale Fallzahl der anderen Assaykombinationen)) und wird deshalb meist den Assaykombinationen mit niedrigerer Fallzahl gegenübergestellt.

3.2.1 Geschlecht

Zunächst wurde untersucht, ob sich Unterschiede zwischen den Geschlechtern darstellen lassen. Wie aus Tabelle 31 ersichtlich, waren die ARQ-Werte der Frauen im Mittel in vier Assaykombinationsgruppen einschließlich derjenigen mit der größten Fallzahl niedriger als diejenigen der Männer, allerdings in keinem Fall signifikant im Mann-Whitney-Test. Bei den übrigen Assaykombinationen waren die Werte der Frauen höher als die der männlichen Patienten, in zwei Gruppen sogar hochsignifikant (Adaltis/DiaSorin: U=71, N1=69, N2=88, p=0,006; Demeditec/CisBio: U=6, N1=7, N2=11, p=0,003).

Tabelle 31. Gegenüberstellung der ARQ-Mittelwerte: Frauen-Männer (PRA)

	Adaltis / Adaltis	Adaltis / DiaSorin	DPC / DiaSorin
Anzahl gesamt	157	39	47
Anzahl Frauen	69	12	15
MW ±SEM* Frauen	1386 ±161	2391 ±891	1292 ±335
Anzahl Männer	88	27	32
MW ±SEM* Männer	1432 ±106	1060 ±269	1314 ±170
w / m	w < m	w > m	w < m
p**	0,192	0,006	0,260

* pg/ml /ng/mh/h

** Mann-Whitney-Test

Tabelle 32. Gegenüberstellung der ARQ-Mittelwerte: Frauen-Männer (PRC)

	Adaltis / Nichols	Nichols / Nichols	DPC / CisBio	DPC / Nichols	Demeditec / CisBio
Anzahl ges.	44	36	27	26	18
Anzahl Frauen	22	13	9	11	7
MW \pm SEM* Frauen	90,3 \pm 15,2	89,9 \pm 39,1	85,2 \pm 33,5	136,8 \pm 46,3	256,2 \pm 86,7
Anzahl Männer	22	23	18	15	11
MW \pm SEM* Männer	133,1 \pm 26,9	62,5 \pm 13,1	77,9 \pm 19,7	149,7 \pm 38,7	43,6 \pm 8,6
w / m	w < m	w > m	w > m	w < m	w > m
p**	0,260	0,542	0,504	0,736	0,003

* pg/ml /mU/l

**Mann-Whitney-Test

Die folgenden drei Abbildungen stellen die signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern und auch den nicht signifikanten Unterschied bei der größten Gruppe dar.

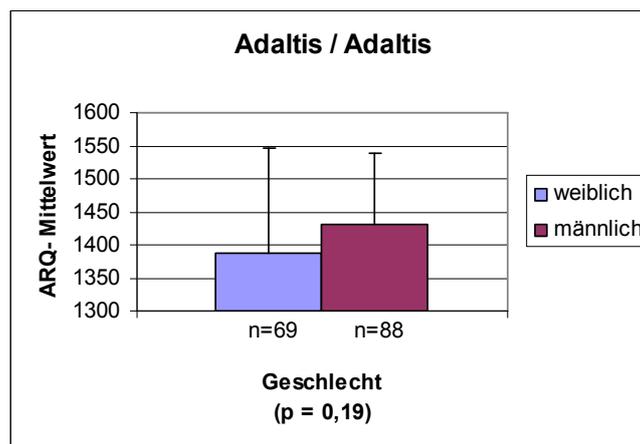


Abbildung 29. ARQ-Mittelwerte aufgetrennt nach Geschlecht (Adaltis/Adaltis); MW \pm SEM [pg/ml /ng/ml/h] (Patienten aus München, Labor INN_Lo)

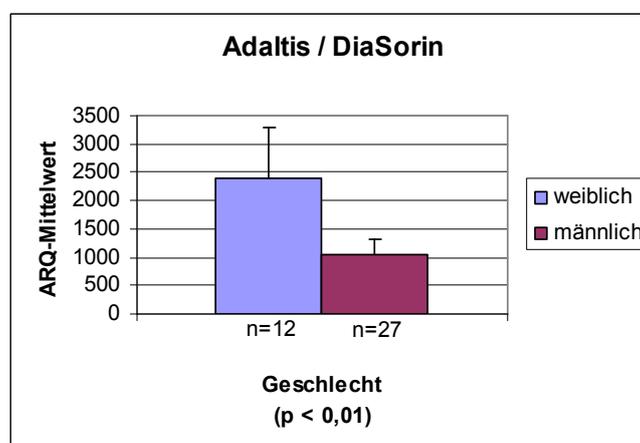


Abbildung 30. ARQ-Mittelwerte aufgetrennt nach Geschlecht (Adaltis/DiaSorin); MW \pm SEM [pg/ml /ng/ml/h] (Patienten aus Freiburg, endokrinologisches Labor)

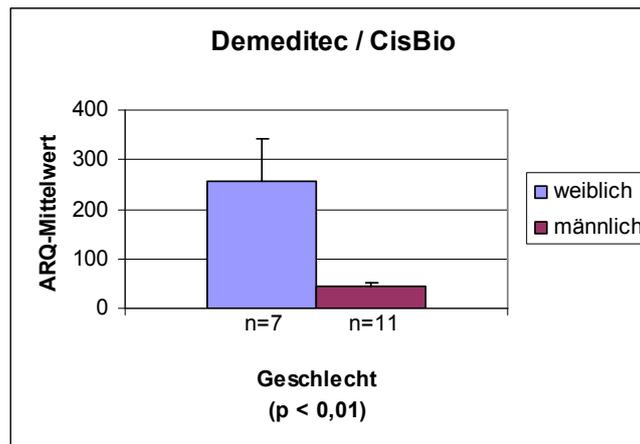


Abbildung 31. ARQ-Mittelwerte aufgetrennt nach Geschlecht (Demeditec/CisBio); MW \pm SEM [pg/ml /mU/l] (Patienten aus Berlin, hormonanalytisches Labor)

3.2.2 Alter

Zur Überprüfung der Altersabhängigkeit des Aldosteron-Renin-Quotienten wurden die Patienten in vier Altersklassen eingeteilt:

Tabelle 33. Altersklassen

Alter	Patientenanzahl alle Assaykombinationen
< 45 Jahre	71
45-54 Jahre	105
55-64 Jahre	124
> 64 Jahre	94

Für die Assaykombination Demeditec/CisBio, die insgesamt nur 18 ARQ-Erstbestimmungen umfasst, war eine statistische Auswertung nach Unterteilung in vier Altersklassen aufgrund zu niedriger Fallzahlen nicht mehr möglich. Bei drei weiteren Assaykombinationen ist je eine Altersgruppe mit weniger als fünf Patienten aus der statistischen Analyse ausgeschlossen worden (DPC/Nichols: Gruppe 45-54 Jahre, n=3; DPC/CisBio: Gruppe >64 Jahre, n=4; Nichols/Nichols: Gruppe <45 Jahre, n=3 \rightarrow fehlende Datenpunkte in den Abbildungen 32 und 33).

Abbildungen 32 und 33 stellen die ARQ-Mittelwerte jeder Altersgruppe, aufgetrennt nach Assaykombinationen, dar:

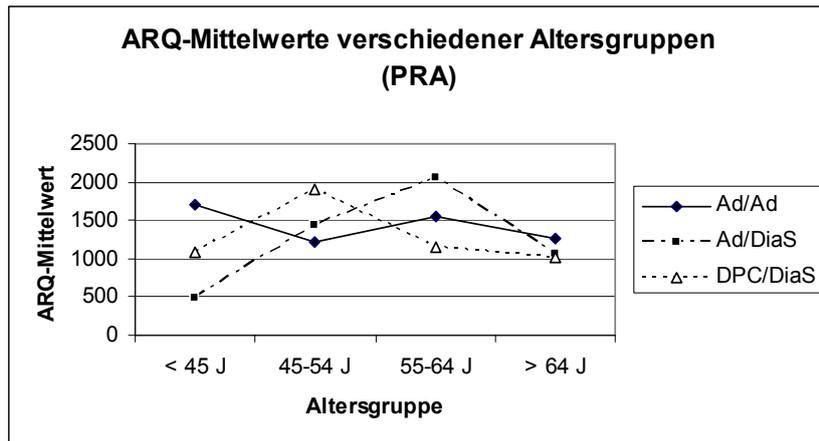


Abbildung 32. ARQ-Mittelwerte verschiedener Altersgruppen, aufgetrennt nach Assaykombinationen (PRA);
MW [pg/ml /ng/ml/h]

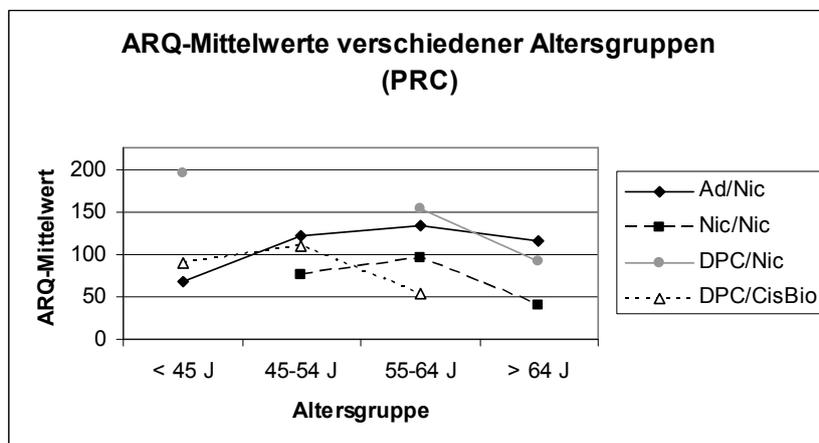


Abbildung 33. ARQ-Mittelwerte verschiedener Altersgruppen, aufgetrennt nach Assaykombinationen (PRC);
MW [pg/ml /mU/l]

Im Kruskal-Wallis-Test zeigte sich in keiner Assaykombination ein signifikanter Unterschied des ARQs zwischen den verschiedenen Altersgruppen. Allerdings bestand bei zwei Assaykombinationen zumindest ein Trend zur Signifikanz: Adaltis/Nichols $\chi^2=6,635$, $df=3$, $p=0,084$ und Nichols/Nichols $\chi^2=5,383$, $df=2$, $p=0,068$.

Der daraufhin durchgeführte Mann-Whitney-Test lieferte einen signifikant niedrigeren ARQ bei den Patienten unter 45 Jahren im Vergleich zu den 55-64jährigen für die Assaykombinationen Adaltis/Nichols ($U=25$, $N_1=9$, $N_2=14$, $p=0,017$) und Adaltis/DiaSorin ($U=12$, $N_1=5$, $N_2=14$, $p=0,033$). Bei einer weiteren Assaykombination war der ARQ-Mittelwert der Patienten <45 Jahre ebenfalls unterhalb desjenigen der 55-64jährigen, bei den übrigen drei Assaykombinationen ergab sich allerdings eine gegenteilige Aussage.

Ein weiterer signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen den <45jährigen und >64jährigen Patienten in der Assaykombination Adaltis/Nichols, wobei die jüngeren Patienten einen niedrigeren ARQ aufwiesen ($U=29$, $N_1=9$, $N_2=15$, $p=0,022$). In zwei der fünf weiteren Assaykombinationen

(nicht signifikant) zeigte sich zumindest dieselbe Tendenz, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Der ARQ-Mittelwert der 55-64 Jahre alten Patienten lag in allen auswertbaren Assaykombinationen höher als derjenige der älteren Patienten, in der Assaykombination Nichols/Nichols sogar signifikant ($U=25$, $N_1=9$, $N_2=13$, $p=0,025$).

In den folgenden Abbildungen sind die ARQ-Mittelwerte \pm SEM der verschiedenen Altersklassen für die Assaykombination mit der größte Fallzahl und für die beiden Assaykombinationen, in denen sich im Kruskal-Wallis-Test ein Trend zum signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen ergab, dargestellt.

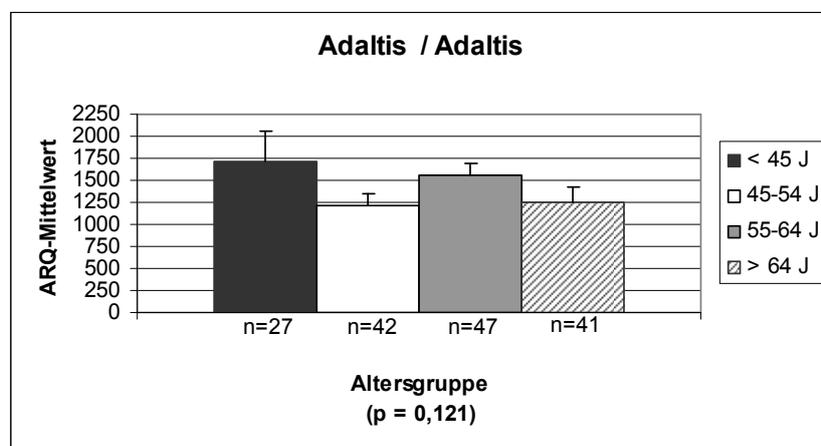


Abbildung 34. ARQ-Mittelwerte der verschiedenen Altersgruppen (Adaltis / Adaltis); $MW \pm SEM$ [pg/ml / ng/ml/h]

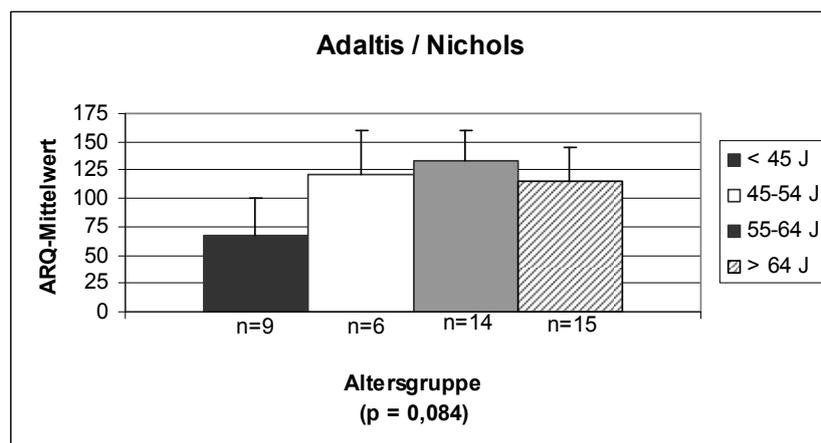


Abbildung 35. ARQ-Mittelwerte der verschiedenen Altersgruppen (Adaltis / Nichols.); $MW \pm SEM$ [pg/ml / mU/l]; signifikanter Unterschied zwischen < 45J / 55-64 J ($p=0,017$) und zwischen < 45 J / > 64 J ($p=0,022$)

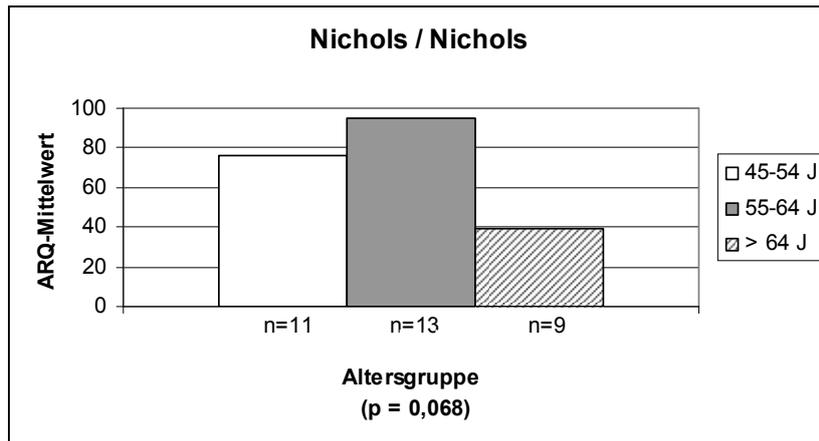


Abbildung 36. ARQ-Mittelwerte der verschiedenen Altersgruppen (Nichols/Nichols); $MW \pm SEM$ [pg/ml /mU/l]; (< 45 J ausgeschlossen, da $n < 5$); signifikanter Unterschied zwischen 55-64 J / >64 J ($p = 0,025$)

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich in unserem Kollektiv keine eindeutigen Unterschiede zwischen den definierten Altersgruppen ergeben. Lediglich eine Tendenz zu niedrigeren ARQs bei Patienten über 64 Jahren im Vergleich zu 55-64jährigen kann eventuell festgehalten werden.

Bei einer Gruppeneinteilung in Patienten bis zu und über 55 Jahren ergaben sich im Mann-Whitney-Test ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

3.2.3 Body-mass-Index (BMI)

3.2.3.1 Gruppenvergleich Normalgewichtige /Übergewichtige

Ob der BMI Einfluss auf den Aldosteron-Renin-Quotienten hat, soll zunächst mit einem Vergleich von zum Zeitpunkt des ersten ARQs normalgewichtigen ($BMI \leq 25$) und übergewichtigen ($BMI > 25$) Patienten untersucht werden. Der BMI wird hierbei in kg/m^2 angegeben.

Die zur Berechnung des BMI benötigte Angabe von Größe und Gewicht ist zum Zeitpunkt des ersten ARQs allerdings nur bei knapp der Hälfte aller Patienten (49,7%) dokumentiert, so dass aufgrund niedriger Fallzahlen bei zwei Assaykombinationen nur sechs von acht Gruppen statistisch auswertbar sind. Zudem sind die übergewichtigen Patienten ausnahmslos in der Mehrzahl, so dass die Anzahl der Normalgewichtigen in den verschiedenen Gruppen bei lediglich 5 bis 15 Patienten liegt.

In vier der sechs Gruppen, bei denen eine statistische Auswertung sinnvoll erscheint, haben die Normalgewichtigen einen höheren mittleren ARQ als die Patienten mit einem BMI von > 25 . Dem gegenüber steht die Gruppe mit dem niedrigsten p, das mit $p=0,173$ allerdings nicht signifikant ist. Bei dieser und einer weiteren Assaykombination liegen die ARQs bei den übergewichtigen Patienten höher als bei denen mit einem $BMI \leq 25$, wobei in letzterer nur sehr wenige Patienten enthalten sind (4 Normalgewichtige, 9 Übergewichtige).

Tabelle 34. Gegenüberstellung der ARQ-Mittelwerte: Normal- /Übergewichtige (PRA)

	Adaltis / Adaltis	Adaltis / DiaSorin	DPC / DiaSorin
Anzahl gesamt	66	25	19
Anzahl BMI \leq 25	15	7	6
MW \pm SEM* BMI \leq 25	2009 \pm 536	2557 \pm 1589	1182 \pm 109
Anzahl BMI > 25	51	18	13
MW \pm SEM* BMI > 25	1340 \pm 126	1309 \pm 391	1252 \pm 311
normalgewichtig (n) / übergewichtig (ü)	n > ü	n > ü	n > ü
p**	0,440	0,397	0,430

*pg/ml /ng/ml/h

**Mann-Whitney-Test

Tabelle 35. Gegenüberstellung der ARQ-Mittelwerte: Normal- /Übergewichtige (PRC)

	Adaltis / Nichols	Nichols / Nichols	DPC / CisBio
Anzahl gesamt	31	21	13
Anzahl BMI \leq 25	11	5	4
MW \pm SEM* BMI \leq 25	92,3 \pm 27,6	100,9 \pm 73,0	38,5 \pm 11,4
Anzahl BMI > 25	20	16	9
MW \pm SEM* BMI > 25	119,4 \pm 25,2	90,6 \pm 27,9	68,9 \pm 27,8
normalgewichtig (n) / übergewichtig (ü)	n < ü	n > ü	n < ü
p**	0,173	0,804	0,877

*pg/ml /mU/l

**Mann-Whitney-Test

3.2.3.2 Korrelation BMI-ARQ

Betrachtet man die Korrelation zwischen ARQ und BMI so ergibt sich bei fünf von sieben statistisch auswertbaren Assaykombinationen ein negativer Zusammenhang zwischen ARQ und BMI, d.h. je niedriger der BMI, desto höher der ARQ. Demgegenüber stehen zwei Gruppen mit einem positiven Korrelationskoeffizienten nach Spearman. Nur in der größten Gruppe (n=66) ergibt sich eine signifikante negative Korrelation mit $r = -0,247$. Diese ist in Abbildung 37 dargestellt; Einzelheiten sind Tabelle 36 zu entnehmen.

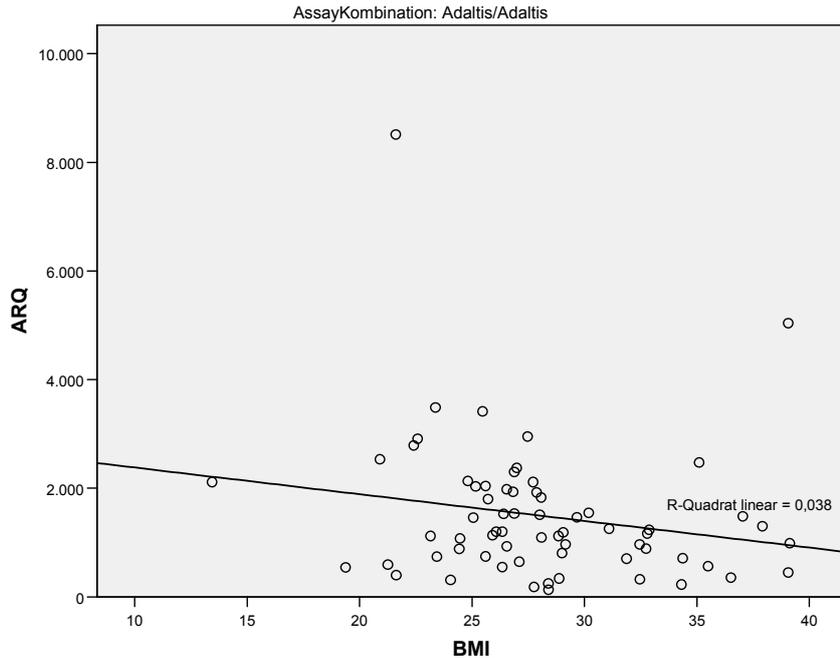


Abbildung 37. Korrelation BMI-ARQ [pg/ml /ng/ml/h] für die Assaykombination Adaltis /Adaltis; (n=66)

Tabelle 36. Korrelation BMI-ARQ

Assaykombination	Anzahl Messungen	r*	p (2-seitig)
Adaltis / Adaltis	66	- 0,247	0,046
Adaltis / DiaSorin	25	- 0,307	0,136
DPC / DiaSorin	19	- 0,046	0,853
Adaltis / Nichols	31	0,163	0,380
DPC / Nichols	15	- 0,361	0,187
DPC / CisBio	13	- 0,099	0,748
Nichols / Nichols	21	0,116	0,618

* Spearman-Korrelationskoeffizient

3.2.4 Hypokaliämie

Hypokaliämie ist in Bezug auf das Krankheitsbild des primären Hyperaldosteronismus in zweierlei Hinsichten von Bedeutung. Zum einen wird angenommen, dass die hypokaliämie Form der Erkrankung meist mit höheren Aldosteronwerten einhergeht und eine schwere Verlaufsform zeigt (Born-Frontsberg et al., 2009; Reincke, 2003; Schirpenbach and Reincke, 2007). Zum anderen kann eine Hypokaliämie zum Zeitpunkt der ARQ-Bestimmung einen falsch negativen Quotienten verursachen und somit das Vorliegen eines primären Hyperaldosteronismus verschleiern.

Das Bestehen eines hypokaliämen Conn-Syndroms wird dann angenommen, wenn sich im Register dokumentierte Plasmakaliumkonzentrationen <3,5 mmol/l (ohne gleichzeitige Einnahme von Schleifendiuretika), anamnestische Hypokaliämie oder Kalium-Substitution finden. Zunächst werden

die ARQs der Patienten, die unter der normokaliämischen Variante des primären Hyperaldosteronismus leiden mit denjenigen der Patienten verglichen, bei denen die hypokaliämische Verlaufsform der Erkrankung vorliegt. Hierbei wird nicht berücksichtigt, ob zum Zeitpunkt des ersten ARQs eine Hypokaliämie nachgewiesen wurde oder nicht.

3.2.4.1 Vergleich hypokaliämischer / normokaliämischer primärer Hyperaldosteronismus

In allen Assaykombinationen liegen die mittleren ARQ-Werte der normokaliämischen Patienten unter denjenigen der Patienten, bei denen die hypokaliämische Variante der Erkrankung angenommen wird. Hierbei liegt wie Tabelle 37 und 38 zu entnehmen in einer Gruppe (DPC/DiaSorin: U=89, N1=12, N2=35, p=0,003) ein hochsignifikanter Unterschied und in einer weiteren Gruppe (Nichols/Nichols: N1=16, N2=20, p=0,065) mit p=0,065 zumindest ein Trend zur Signifikanz vor.

Bei den anderen Assaykombinationen weisen die Mittelwerte zwar eine deutliche Differenz auf, im Mann-Whitney-Test ist allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den Verteilungen der ARQs von normo- und hypokaliämischen Patienten zu finden. Bei der Gruppe mit der höchsten Fallzahl beträgt das Signifikanzniveau p=0,200 (Adaltis/Adaltis, U= 2673,5, N1=69, N2=88, p=0,200).

Tabelle 37. Gegenüberstellung der ARQ-Mittelwerte: normokaliämische / hypokaliämische Patienten (PRA)

	Adaltis / Adaltis	Adaltis / DiaSorin	DPC / DiaSorin
Anzahl gesamt	157	39	47
Anzahl normokaliäm	69	20	12
MW ±SEM* normokaliäm	1168 ±78	1097 ±187	689 ±130
Anzahl hypokaliäm	88	19	35
MW ±SEM* hypokaliäm	1603 ±150	1862 ±66622	1519 ±192
normokaliäm / hypokaliäm	normokaliäm < hypokaliäm	normokaliäm < hypokaliäm	normokaliäm < hypokaliäm
p**	0,200	0,822	0,003

*pg/ml /ng/ml/h

**Mann-Whitney-Test

Tabelle 38. Gegenüberstellung der ARQ-Mittelwerte: normokaliämie / hypokaliämie Patienten (PRC)

	Adaltis / Nichols	Nichols / Nichols	DPC / CisBio	DPC / Nichols	Demeditec / CisBio
Anzahl ges.	44	36	27	26	18
Anzahl normokaliäm	24	16	4	6	4
MW ±SEM* normokaliäm	104,8 ±22,2	34,3 ±7,1	36,6 ±12,9	47,1 ±16,4	53,1 ±16,9
Anzahl hypokaliäm	20	20	23	20	14
MW ±SEM* hypokaliäm	120 ±22,1	102,9 ±27,4	87,9±19,4	165,3 ±36,4	147,2 ±51,7
normokaliäm / hypokaliäm	normokaliäm < hypokaliäm				
p**	0,480	0,065	0,246	0,248	0,595

*pg/ml /mU/l

**Mann-Whitney-Test

Die Abbildungen 38-40 veranschaulichen den Unterschied zwischen normo- und hypokaliämien Patienten anhand der Gruppe mit der größten Fallzahl (Adaltis/Adaltis) und der Gruppen, bei denen eine hochsignifikante Differenz bzw. ein Trend zur Signifikanz besteht.

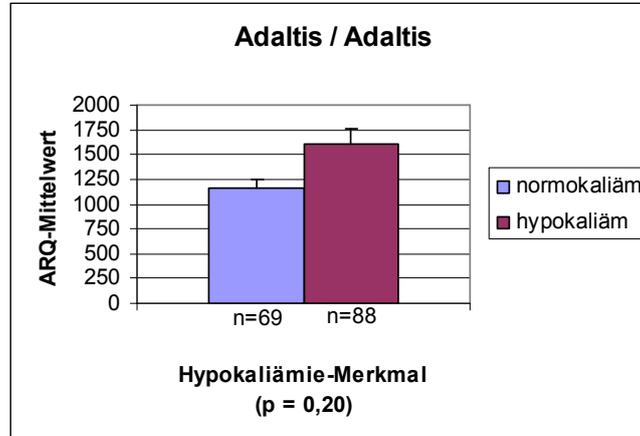


Abbildung 38. ARQ-Mittelwerte normo- und hypokaliämiger Patienten (Adaltis/Adaltis); MW ±SEM [pg/ml /ng/ml/h] (Patienten aus München, Labor INN_Lo)

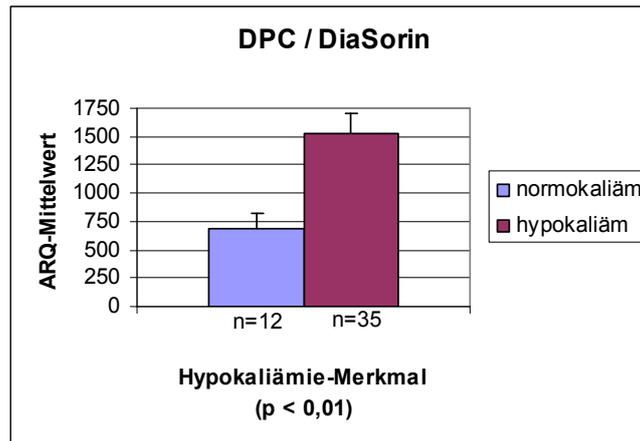


Abbildung 39. ARQ-Mittelwerte normo- und hypokaliämischer Patienten (DPC/DiaSorin); MW \pm SEM [pg/ml/ng/ml/h] (Patienten aus Würzburg (n=37, endokrinologisches Labor) und München (n=10, Labor GH_KC))

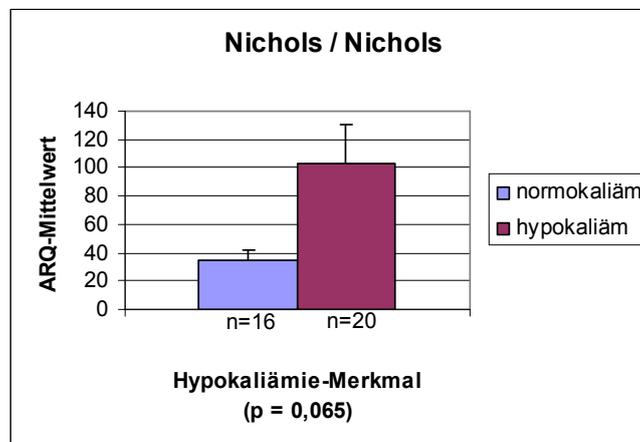


Abbildung 40. ARQ-Mittelwerte normo- und hypokaliämischer Patienten (Nichols/Nichols); MW \pm SEM [pg/ml/mU/l] (Patienten aus Bochum (n=22, Labor Stein), München (n=13, Labor INN_Endo) und Berlin (n=1, hormonanalytisches Labor))

3.2.4.2 Vergleich der Patienten mit bzw. ohne Hypokaliämie zum Zeitpunkt des ersten ARQs

Nur bei 42,4% aller Patienten ist zum Zeitpunkt der Bestimmung des ersten ARQs ein Plasmakaliumwert im Register erfasst. Die Einteilung erfolgte bei einer Plasmakaliumkonzentration von $<3,5$ mmol/l als hypokaliäm, bei höheren Kaliumwerten als normokaliäm.

Da bei den restlichen Assaykombinationen für eine statistische Beurteilung zu niedrige Fallzahlen vorlagen, werden hier lediglich vier Assaykombinationen aufgeführt:

Tabelle 39. Gegenüberstellung der ARQ-Mittelwerte: Normo- und Hypokaliämie zum Zeitpunkt der Bestimmung des ersten ARQs (PRA und PRC)

	Adaltis / Adaltis (PRA)	Adaltis / DiaSorin (PRA)	DPC / DiaSorin (PRA)	Adaltis / Nichols (PRC)
Anzahl gesamt	61	20	14	31
Anzahl normokaliäm	43	17	7	23
MW ±SEM* normokaliäm (n)	1319 ±114	2257 ±721	1406 ±516	110,9 ±17,1
Anzahl hypokaliäm	18	3	7	8
MW ±SEM* hypokaliäm (h)	1882 ±502	679 ±161	1347 ±260	78,5 ±15,2
n / h	n < h	n > h	n > h	n > h
p**	0,931	0,101	0,482	0,443

*pg/ml/ ng/ml/h (PRA) bzw. pg/ml / mU/l (PRC)

**Mann-Whitney-Test

Es zeigt sich in drei der vier Gruppen, dass eine Hypokaliämie zum Zeitpunkt der ARQ-Bestimmung im Mittel mit niedrigeren ARQs einhergeht. In der mit 61 Patienten größten Assaykombinationsgruppe ist jedoch das Gegenteil der Fall: Im Vergleich weisen die Patienten mit einer Plasmakaliumkonzentration von <3,5 mmol/l zum Zeitpunkt der ARQ-Messung einen höheren ARQ auf (p=0,931). In keiner Gruppe bestanden signifikante Unterschiede des ARQs zwischen Probanden mit normalen und erniedrigten Plasmakaliumkonzentrationen.

Eine Unterteilung der Patienten nach einem deutlich unter 3,5 mmol/l liegenden Plasmakaliumspiegel (z.B. < 3,2 mmol/l) war bei zu niedrigen Fallzahlen (<3,2 mmol/l: n=26 in allen Assaykombinationen) leider nicht durchführbar.

3.2.4.3 Korrelation Kalium-ARQ

Betrachtet man die Korrelation zwischen Plasmakaliumkonzentration und ARQ, so ist der Korrelationskoeffizient nach Spearman bei fünf von sechs auswertbaren Assaykombinationen geringfügig negativ, allerdings in allen Fällen weit entfernt von einem adäquaten Signifikanzniveau (p>0,333 in allen Gruppen). Dies bedeutet, dass der ARQ mit steigenden Plasmakaliumwerten bei Patienten des Conn-Registers tendenziell sinkt. Korrelationskoeffizient und Signifikanzniveau ist aus Tabelle 40 ersichtlich.

Tabelle 40. Korrelation Kalium-ARQ

Assaykombination	Anzahl Messungen	r*	p (2seitig)
Adaltis / Adaltis	61	- 0,126	0,334
Adaltis / DiaSorin	20	- 0,063	0,793
DPC / DiaSorin	14	- 0,214	0,462
Adaltis / Nichols	31	- 0,036	0,848
Nichols / Nichols	18	0,078	0,757
DPC / Nichols	11	- 0,290	0,386

*Spearman-Korrelationskoeffizient

3.2.5 Dokumentierte spätere OP

Interessant ist auch, ob Patienten, bei denen im Register eine spätere unilaterale Adrenalektomie dokumentiert wurde, höhere Werte beim ersten ARQ aufweisen als diejenigen Patienten, die nach unserem Wissen nicht operiert wurden. Eine spätere operative Nebennierenentfernung weist darauf hin, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem Nebennierenrindenadenom ausgegangen werden muss. Andererseits könnte es auch sein, dass ein hoher ARQ im Screening ein Hinweis auf ein Conn-Adenom sein könnte.

Es zeigt sich, dass bei den Patienten des Conn-Registers in sieben von acht Gruppen diejenigen einen höheren mittleren ersten ARQ aufweisen, die später operiert wurden. In zwei Fällen handelt es sich um einen signifikanten bzw. hochsignifikanten Unterschied (DPC/DiaSorin: U=158, N1=28, N2=19, p=0,019; Adaltis/DiaSorin: U=16, N1=33, N2=19, p=0,001). Nur in einer Assaykombinationsgruppe, in der sich allerdings lediglich 4 operierte Patienten befinden, weisen die nicht operierten einen (nicht signifikant) höheren ARQ auf. Genaueres ist den Tabellen 41 und 42 zu entnehmen.

Tabelle 41. Gegenüberstellung der ARQ-Mittelwerte: später operierte und nicht operierte Patienten (PRA)

	Adaltis / Adaltis	Adaltis / DiaSorin	DPC / DiaSorin
Anzahl gesamt	157	39	47
Anzahl OP nein	137	33	28
MW ±SEM* OP nein	1321 ±82	930 ±127	1110 ±198
Anzahl OP ja	20	6	19
MW ±SEM* OP ja	2032 ±439	4438 ±1741	1598 ±242
OP nein / OP ja	OP nein < OP ja	OP nein < OP ja	OP nein < OP ja
p**	0,124	0,001	0,019

*pg/ml/ ng/ml/h

**Mann-Whitney-Test

Tabelle 42. Gegenüberstellung der ARQ-Mittelwerte: später operierte und nicht operierte Patienten (PRC)

	Adaltis / Nichols	Nichols / Nichols	DPC / CisBio	DPC / Nichols	Demeditec / CisBio
Anzahl ges.	44	36	27	26	18
Anzahl OP nein	34	28	20	22	11
MW \pm SEM* OP nein	106,0 \pm 17,8	64,3 \pm 15,5	70,0 \pm 17,6	161,1 \pm 33,2	54,4 \pm 10,7
Anzahl OP ja	10	8	7	4	7
MW \pm SEM* OP ja	130,9 \pm 33,2	100,8 \pm 50,2	111,0 \pm 41,8	51,5 \pm 7,4	239,3 \pm 92,4
OP nein / OP ja	OP nein < OP ja	OP nein < OP ja	OP nein < OP ja	OP nein > OP ja	OP nein < OP ja
p**	0,417	0,849	0,121	0,076	0,135

*pg/ml/ mU/l

**Mann-Whitney-Test

In den Abbildungen 41-43 sind die ARQ-Mittelwerte der später operierten und nicht operierten Patienten für die häufigste Assaykombination und diejenigen, bei denen ein signifikanter Unterschied gefunden werden konnte, veranschaulicht:

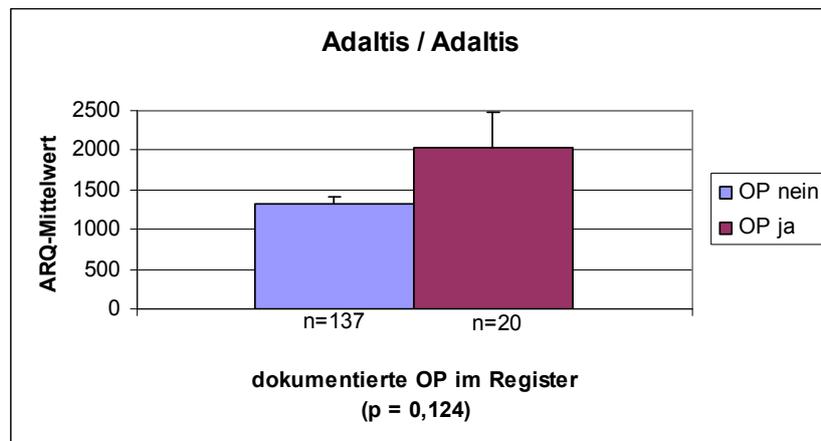


Abbildung 41. ARQ-Mittelwerte später operierter und nicht operierter Patienten (Adaltis/Adaltis); MW \pm SEM [pg/ml/ ng/ml/h] (Patienten aus München, Labor INN_Lo)

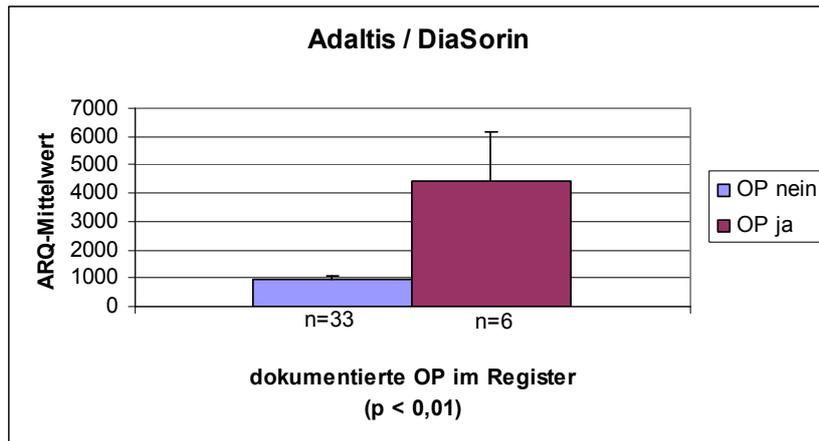


Abbildung 42. ARQ-Mittelwerte später operierter und nicht operierter Patienten (Adaltis/DiaSorin); $MW \pm SEM$ [pg/ml/ ng/ml/h] (Patienten aus Freiburg, endokrinologisches Labor)

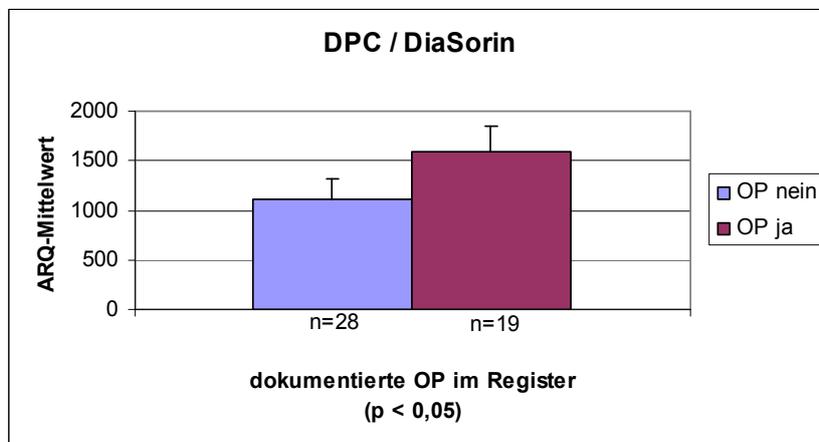


Abbildung 43. ARQ-Mittelwerte später operierter und nicht operierter Patienten (DPC/DiaSorin); $MW \pm SEM$ [pg/ml/ ng/ml/h] (Patienten aus Würzburg ($n=37$, endokrinologisches Labor) und München ($n=10$, endokrinologisches Labor))

3.2.6 Komplikationen

Im Hinblick auf die sich ergebenden Fallzahlen konnten bei einer durchschnittlichen Anzahl von 0,52 ($\pm 1,00$ SD) Komplikationen pro Patient im Register lediglich zwei Untergruppen gebildet werden: Patienten ohne Komplikationen bzw. Patienten mit mindestens einer Komplikation. Dies gilt sowohl für die im gesamten Register dokumentierten, als auch für die zum Zeitpunkt des ersten ARQs bereits eingetretenen Komplikationen.

Es ist in diesem Zusammenhang interessant, ob ein hoher erster ARQ mit einem höheren Risiko an Komplikationen einhergeht, bzw. ob Patienten mit Komorbiditäten einen höheren ersten ARQ haben als solche ohne bereits aufgetretene Folge- bzw. Begleiterkrankungen.

Zu den Komplikationen zählen cerebrovaskuläre, kardiale, hypertensives Organversagen und Vorhofflimmern (s. Patienten, Material und Methoden).

3.2.6.1 *Komplikation im Register*

In vier Assaykombinationsgruppen weisen die Patienten ohne im Register erfasste Komplikation im Mittel einen niedrigeren ARQ auf, in den anderen vier einen höheren als diejenigen Patienten, bei denen mindestens eine Komplikation auftrat. Der Mann-Whitney-Test zeigte in keinem Fall einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten ohne bzw. mit Komplikationen. Abbildung 44 und 45 veranschaulichen diesen Sachverhalt exemplarisch an der jeweils häufigsten Assaykombination.

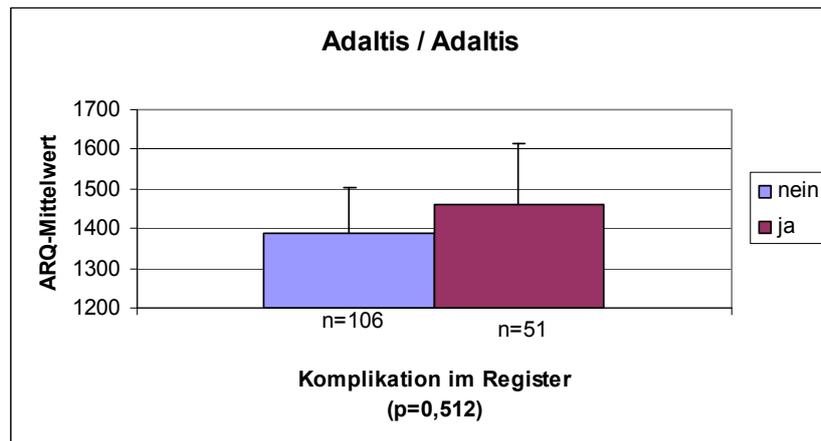


Abbildung 44. ARQ-Mittelwerte von Patienten mit /ohne Komplikation (Adaltis/Adaltis); MW \pm SEM [pg/ml /ng/ml/h]

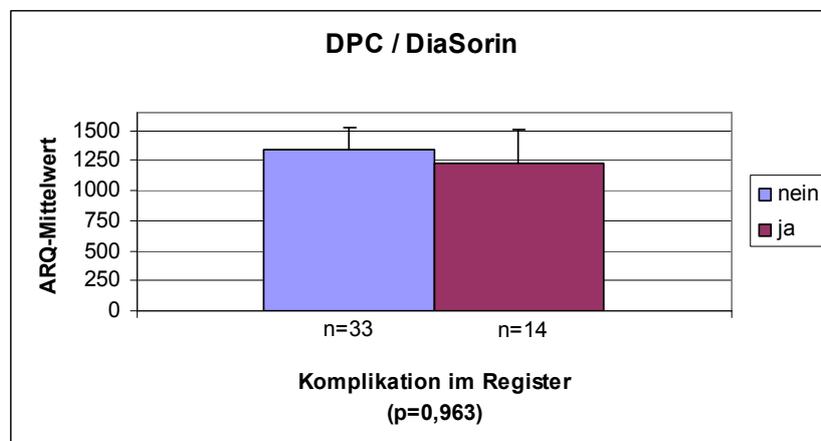


Abbildung 45. ARQ-Mittelwerte von Patienten mit /ohne Komplikation (DPC/DiaSorin); MW \pm SEM [pg/ml /ng/ml/h]

Bei Patienten des Conn-Registers lässt sich also kein Zusammenhang zwischen der Höhe des ersten ARQs und der Anzahl der Komplikationen im Krankheitsverlauf feststellen.

3.2.6.2 *Komplikation zum Zeitpunkt des ersten ARQs*

Betrachtet man den ARQ danach, ob zum Zeitpunkt der Erstbestimmung mindestens eine Komplikation vorliegt oder nicht, so ergibt sich ebenfalls kein aussagekräftiger Zusammenhang. Bei fünf von acht Assaykombinationen wurde bei den Patienten ohne Komplikation im Mittel ein höherer ARQ gemessen.

sen, bei drei Assaykombinationen hatten die Patienten mit einer cerebrovaskulären, kardialen oder hypertensiven Begleit- oder Folgeerkrankung einen höheren ARQ (s. Tabelle 43 und 44). In keinem Fall ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

Tabelle 43. Gegenüberstellung der ARQ-Mittelwerte: Patienten ohne bzw. mit Komplikation(en) (PRA)

	Adaltis / Adaltis	Adaltis / DiaSorin	DPC / DiaSorin
Anzahl gesamt	157	39	47
Anzahl Kompl. nein	108	32	33
MW \pm SEM* Kompl. nein	1392 \pm 114	1501 \pm 408	1339 \pm 191
Anzahl Kompl. ja	49	7	14
MW \pm SEM* Kompl. ja	1456 \pm 156	1327 \pm 349	1232 \pm 274
Kompl. nein / Kompl. ja	nein < ja	nein > ja	nein > ja
p**	0,517	0,400	0,963

*pg/ml/ ng/ml/h

**Mann-Whitney-Test

Tabelle 44. Gegenüberstellung der ARQ-Mittelwerte: Patienten ohne bzw. mit Komplikation(en) (PRC)

	Adaltis / Nichols	Nichols / Nichols	DPC / CisBio	DPC / Nichols	Demeditec / CisBio
Anzahl ges.	44	36	27	26	18
Anzahl Kompl. nein	34	27	19	17	13
MW \pm SEM* Kompl. nein	109,6 \pm 17,8	61,3 \pm 16,7	77,3 \pm 20,7	158,7 \pm 42,2	150,6 \pm 55,8
Anzahl Kompl. ja	10	9	8	9	5
MW \pm SEM* Kompl. ja	118,6 \pm 34,0	105,8 \pm 41,3	87,5 \pm 30,8	116,9 \pm 27,9	63,1 \pm 14,6
Kompl. nein / Kompl. ja	nein < ja	nein > ja	nein < ja	nein > ja	nein > ja
p**	0,845	0,112	0,595	0,767	0,961

*pg/ml/ mU/l

**Mann-Whitney-Test

3.2.7 Medikamentenpause (Betablocker)

Wie bereits mehrmals angesprochen, beeinflussen auch einige Medikamente – insbesondere MRA-Antagonisten und Betablocker – die Ergebnisse des Screenings mittels ARQ. Deshalb wurde untersucht, ob sich die ARQs der Patienten, bei denen Betablocker zum ersten ARQ adäquat pausiert waren von denjenigen unterscheiden, bei denen kein rechtzeitiges Absetzen dieses Antihypertensivums erfolgte. Als angemessen wurde hierbei eine Pause von mindestens einer Woche angesehen, bei gleich-

zeitig adäquater MRA-Antagonisten-Pausierung von mindestens vier Wochen. Betablocker führen durch eine Supprimierung des Renins zu falsch hohen Aldosteron-Renin-Quotienten.

Eine entsprechende Untersuchung bezüglich MRA-Antagonisten war leider nicht möglich, da zum Zeitpunkt des ersten ARQs nur insgesamt 24 Patienten MRA-Antagonisten eingenommen und nicht adäquat pausiert hatten, so dass die Patientenzahlen nach Unterteilung gemäß verschiedener Assaykombinationen viel zu niedrig waren.

Es zeigt sich bei fünf von sieben Assaykombinationen mit ausreichenden Fallzahlen erwartungsgemäß ein höherer ARQ unter Einnahme von Betablockern bzw. einer Pausierung von weniger als acht Tagen, wobei der Unterschied in der Gruppe mit der größten Fallzahl signifikant ist (Adaltis-Adaltis: U=1639, N1=75, N2=56, p=0,032). Abbildung 46 veranschaulicht dies.

Bei zwei Assaykombinationen liegen hingegen die ARQ-Mittelwerte derjenigen Patienten höher, bei denen eine adäquate Betablocker-Pause vorgenommen wurde. Im Mann-Whitney-Test ist dieser Unterschied aber nicht signifikant. Einzelheiten sind Tabelle 45 und 46 zu entnehmen.

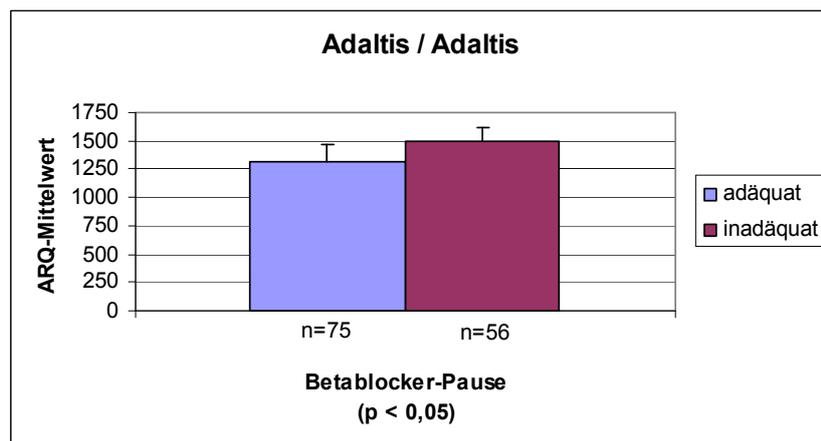


Abbildung 46. ARQ-Mittelwerte bei adäquater bzw. inadäquater Betablocker-Pause (Adaltis/Adaltis); MW \pm SEM [pg/ml /ng/ml/h]

Tabelle 45. Gegenüberstellung der ARQ-Mittelwerte: adäquate bzw. inadäquate Betablocker-Pause (PRA)

	Adaltis / Adaltis	DPC / DiaSorin
Anzahl gesamt	131	36
Anzahl Pause adäquat	75	12
MW \pm SEM* Pause adäquat	1311 \pm 151	1432 \pm 339
Anzahl Pause inadäquat	56	24
MW \pm SEM* Pause inadäquat	1493 \pm 119	1338 \pm 241
adäquat / inadäquat	adäquat < inadäquat	adäquat > inadäquat
p**	0,032	0,775

*pg/ml/ ng/ml/h

**Mann-Whitney-Test

Tabelle 46. Gegenüberstellung der ARQ-Mittelwerte: adäquate bzw. inadäquate Betablocker-Pause (PRC)

	Adaltis / Nichols	Nichols / Nichols	DPC / CisBio	DPC / Nichols	Demeditec / CisBio
Anzahl ges.	23	27	20	23	15
Anzahl Pause adäquat	7	9	8	6	7
MW ±SEM* Pause adäquat	102,5 ±43,5	32,5 ±9,5	52,3 ±10,0	169,2 ±89,6	129,8 ±70,1
Anzahl Pause inadäquat	16	18	12	17	8
MW ±SEM* Pause inadäquat	124,7 ±16,9	78,2 ±24,6	111,4 ±34,5	147,5 ±32,4	147,9 ±72,2
adäquat / inadäquat	adäquat < inadäquat	adäquat < inadäquat	adäquat < inadäquat	adäquat > inadäquat	adäquat < inadäquat
p**	0,204	0,258	0,487	0,834	0,728

*pg/ml/ mU/l

**Mann-Whitney-Test

3.2.8 Hypertonie

Zeitnah zur ARQ-Erstbestimmung ist in 56,1% der Fälle mindestens ein diastolischer und systolischer Blutdruckwert dokumentiert. Falls mehrere Messungen vorlagen, wurde der höchste ausgewählt. Der mittlere Blutdruck wurde gemäß folgender Formel errechnet: $RR_{\text{mittel}} = (RR_{\text{systolisch}} \times 1/3 + RR_{\text{diastolisch}} \times 2/3) / 3$.

Es zeigte sich in keiner Assaykombination eine signifikante Korrelation zwischen ARQ und Blutdruck, weder beim mittleren noch bei systolischen oder diastolischen Blutdruckwerten alleine. Während sich beim systolischen Blutdruck ein buntes Bild zeigt (positiver Korrelationskoeffizient bei vier, negativer Korrelationskoeffizient bei drei Assaykombinationen), liegen bezüglich ARQ und mittlerem bzw. diastolischem Blutdruck bis auf je eine Ausnahme positive Korrelationskoeffizienten vor. Tabelle 47 zeigt die Daten im Überblick.

Tabelle 47. Korrelation ARQ-Blutdruck (mittlerer RR, systolischer RR, diastolischer RR)

Assaykombination	Anzahl Messungen	r* RR mittel	p** RR mittel	r* RR sys	p** RR sys	r* RR dia	p** RR dia
Adaltis / Adaltis	77	0,147	0,203	0,093	0,420	0,180	0,117
Adaltis / DiaSorin	23	0,078	0,725	0,050	0,822	0,022	0,922
DPC / DiaSorin	19	0,263	0,277	-0,118	0,629	0,377	0,112
Adaltis / Nichols	38	0,140	0,402	0,256	0,120	0,022	0,897
Nichols / Nichols	24	0,002	0,922	0,135	0,529	-0,001	0,995
DPC / CisBio	15	-0,002	0,995	-0,104	0,712	0,018	0,949
DPC / Nichols	18	0,044	0,864	-0,152	0,548	0,046	0,856

* Spearman-Korrelationskoeffizient

** 2-seitig

3.3 Korrelation mit freiem Aldosteron im Urin

In insgesamt 29 Fällen liegt zum Zeitpunkt der ARQ-Erstbestimmung zusätzlich eine Messung von freiem Aldosteron im Urin vor. 27 der Aldosteronmessungen sowohl im Plasma als auch im Urin wurden mit dem Assay der Firma Adalatis durchgeführt und werden im Folgenden betrachtet. Bei der Messung des ARQs kamen zwei verschiedene Assaykombinationen zur Anwendung, nämlich Adaltis/Adaltis (n=20) und Adaltis/DiaSorin (n=7).

Interessant ist, ob Aldosteron im Plasma bzw. der ARQ mit freiem Aldosteron im Urin korreliert, ob also von dem einen Parameter auf den jeweils anderen geschlossen werden kann.

3.3.1 Korrelation Aldosteron im Plasma – Aldosteron im Urin

Es zeigt sich eine hochsignifikante ($p=0,001$) positive Korrelation von Aldosteron im Plasma und Aldosteron im Urin mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,610 nach Spearman. Diese ist in Abbildung 47 grafisch dargestellt.

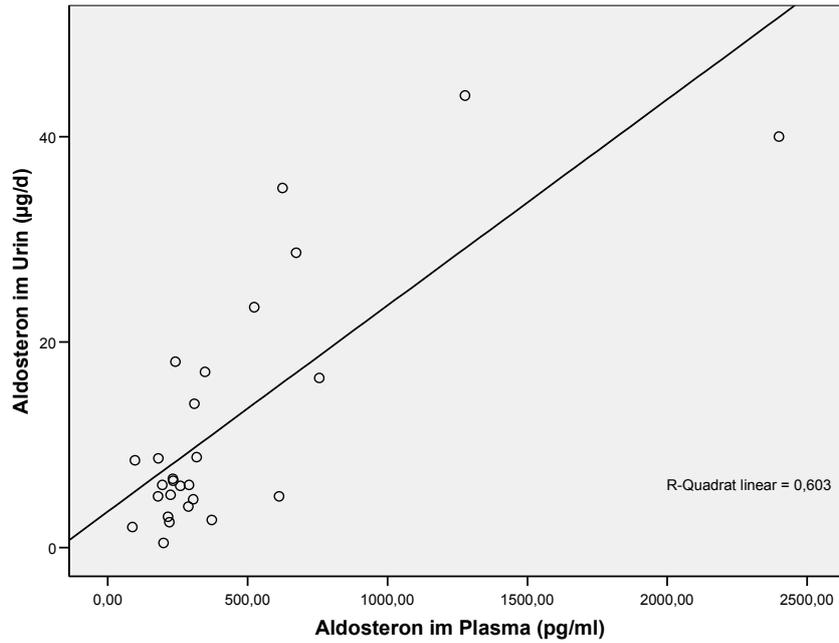


Abbildung 47. Korrelation Aldosteron im Plasma (Adaltis)- Aldosteron im Urin (Adaltis); $n=2$, Korrelationskoeffizient nach Spearman $r=0,610$, $p=0,001$

3.3.2 Korrelation ARQ – Aldosteron im Urin

Auch der erste ARQ korreliert in beiden Assaykombinationen signifikant mit freiem Aldosteron im Urin. Bei der häufigeren ARQ-Assaykombination (Adaltis/Adaltis, $n=20$) beträgt der Korrelationskoeffizient $r=0,478$ ($p=0,033$), bei Adaltis /DiaSorin ($n=7$) sogar $r=0,821$ ($p=0,023$):

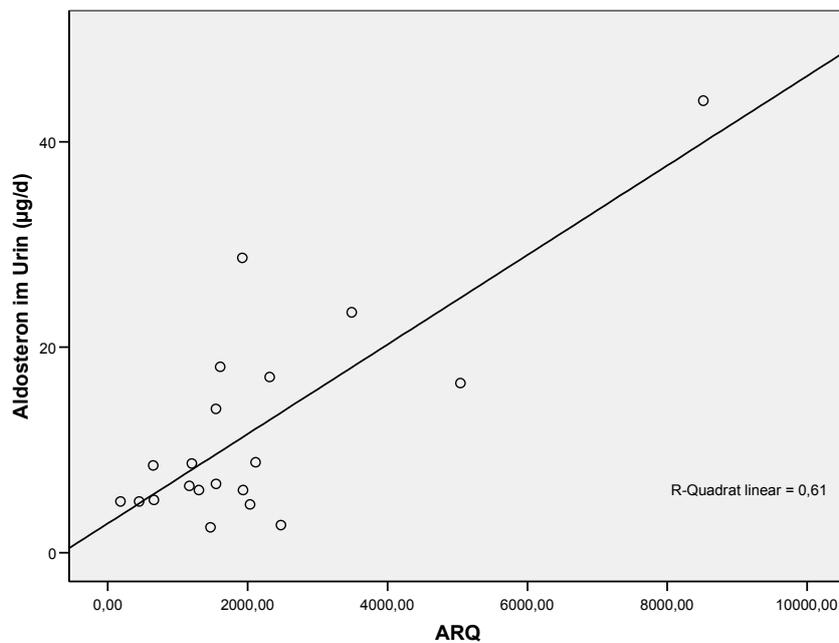


Abbildung 48. Korrelation ARQ (Adaltis/Adaltis)- Aldosteron im Urin (Adaltis); $n=20$, Korrelationskoeffizient nach Spearman $r=0,478$, $p=0,033$ (Patienten aus München, Labor INN_Lo)

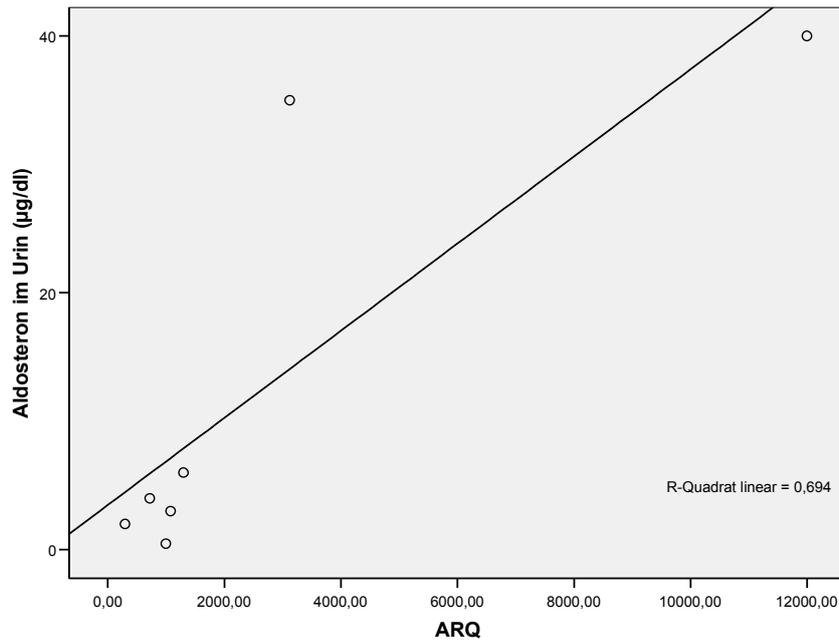


Abbildung 49. Korrelation ARQ (Adaltis/DiaSorin)- Aldosteron im Urin (Adaltis); $n=7$, Korrelationskoeffizient nach Spearman $r=0,821$, $p=0,023$ (Patienten aus Freiburg, endokrinologisches Labor)

Bei Patienten des Conn-Registers kann also von einem signifikanten Zusammenhang zwischen Aldosteron im Plasma bzw. ARQ und freiem Aldosteron im Urin ausgegangen werden.

3.4 Vergleich der Werte des ersten ARQs bei Patienten des Conn-Registers mit veröffentlichten Cut-off-Werten

Als abschließender Gesichtspunkt soll nun betrachtet werden, bei wie vielen Patienten des Conn-Registers der erste Aldosteron-Renin-Quotient außerhalb der Norm liegt, der Screeningtest also als positiv zu werten ist.

Leider wurden von den verschiedenen Laboren im Normalfall keine Cut-off-Werte für den ARQ angegeben bzw. waren diese nicht verlässlich eruiert. Lediglich für Aldosteron- und Renineinzelmessungen sind Referenzbereiche vorhanden, deren Grenzen jedoch zum Teil je nach Abnahmebedingung um den Faktor zwei und mehr variieren (s. Patienten, Material und Methoden). Aus diesem Grund ist es nicht möglich, laboreigene Cut-off-Werte an die gemessenen ARQs anzulegen.

Inzwischen sind allerdings für einige Assays Cut-off-Werte für den Aldosteron-Renin-Quotienten publiziert. Auch für sechs der bei den Patienten des Conn-Registers angewandten Assaykombinationen gibt es von verschiedenen Autoren veröffentlichte Empfehlungen. Dabei liegt bei zwei dieser Cut-off-Werte die Bestimmung der Plasmareninaktivität zugrunde, während sich die restlichen vier auf eine Messung der Plasmareninkonzentration beziehen. Die Cut-off-Werte, ihre Quelle und die ihnen zugrunde liegende Studienpopulation sind folgender Tabelle zu entnehmen:

Tabelle 48. Cut-off-Werte für verschiedene Assaykombinationen und deren Quelle

Assaykombination	Cut-off-Wert	Studie	Studienpopulation
Adaltis / Adaltis (PRA)	250 pg/ml /ng/ml/h (=25 ng/dl /ng/ml/h)	[Fogari, 2007 #67]	3000 unselektionierte Hypertoniker, 684 (=22,8%) mit erhöhtem ARQ; 177 (5,9%) mit bestätigtem PHA
DPC / DiaSorin (PRA)	50 ng/dl /ng/ml/h (=500 pg/ml /ng/ml/h)	(Benchetrit et al., 2002)	20 Patienten mit normokaliämischem PHA
Adaltis / Nichols (PRC)	19 pg/ml /mU/l (= 32 pg/ml /pg/ml)	(Olivieri et al., 2004)	194 hypertensiv, 93 mit erhöhtem PAC/PRC-Quotienten (keine weiteren Tests zur Bestätigung PHA)
Nichols / Nichols ICMA (PRC)	26 pg/ml /mU/l (=71 pmol/mU)	(Perschel et al., 2004)	76 normotensiv, 28 PHA (Sensitivität 100%, Spezifität 100%)
DPC / CisBio (PRC)	33 pg/ml /mU/l (=150 pmol/l /ng/l)	[Ferrari, 2004 #15]	27 hypertensiv, 9 mit adrenalem Ade- nom (CT/MRT)
DPC / Nichols IR- MA (PRC)	30 pg/ml /mU/l (=50 pg/ml /pg/ml)	(Trenkel et al., 2002)	37 normo-, 144 hypertensiv, 19 PHA (Sensitivität 89%, Spezifität 96%)

Der Grenzwert, der von Trenkel et al. (Trenkel et al., 2002) angegeben wird, bezieht sich auf die Messung der Plasmeninkonzentration mit Nichols IRMA. Die Werte der Patienten im Conn-Register wurden zwar mit Nichols ICMA bestimmt; es besteht allerdings eine sehr gute Korrelation zwischen Nichols IRMA und ICMA, so dass nach Auskunft des damaligen Herstellers der Cut-off-Wert auch für diese Messungen als Referenz gelten kann.

Mit Hilfe dieser Cut-off-Werte lassen sich insgesamt 337 der 394 ARQ-Erstmessungen bei Patienten des Conn-Registers beurteilen. Je nach Assaykombination liegt die Fallzahl der ARQ-Erstbestimmungen zwischen n=26 (DPC/Nichols) und n=157 (Adaltis/Adaltis).

Für die restlichen 57 ARQ-Erstbestimmungen mit den Assaykombinationen Adaltis/DiaSorin (n=39, PRA) bzw. Demeditec/CisBio (n=18, PRC) ließ sich trotz intensiver Literaturrecherche kein publizierter Cut-off-Wert finden.

Es zeigt sich, dass insgesamt 87,8% aller ARQ-Erstmessungen über den von den verschiedenen Autoren angegebenen Cut-off-Werten liegen. Trennt man nach Messung von Plasmeninaktivität und Plasmeninkonzentration auf, so sind 86,3% der ARQs, die sich auf die PRA beziehen, pathologisch und 90,2% der ARQs, denen die Messung der PRC zu Grunde liegt. Dabei wurde bei n=176 Patienten die PRA mit nur zwei verschiedenen Assaykombination (Adaltis/Adaltis und DPC/DiaSorin) bestimmt, während bei n=133 Patienten die PRC mittels fünf verschiedener Assaykombinationen gemessen wurde. Einen Überblick gibt Tabelle 49:

Tabelle 49. Anteil pathologischer ARQs in verschiedenen Assaykombinationen

Assaykombination (AK)	PRA / PRC	Anzahl ges.	Anzahl pathologisch	Anzahl nicht pathologisch	prozentual pathologisch
alle AK (PRA + PRC)	PRA / PRC	337	296	41	87,8%
alle AK (PRA)	PRA	204	176	18	86,3%
alle AK (PRC)	PRC	133	120	23	90,2%
Adaltis /Adaltis	PRA	157	147	10	93,6%
DPC /DiaSorin	PRA	47	39	8	83,0%
Adaltis /Nichols	PRC	44	40	4	90,9%
Nichols / Nichols	PRC	36	24	12	66,7%
DPC / CisBio	PRC	27	21	6	77,8%
DPC / Nichols	PRC	26	25	1	96,2%

Der Anteil der Patienten mit pathologischem ARQ liegt je nach Assaykombination zwischen 66,7% (Nichols/Nichols) und 96,2% (DPC/Nichols). Die zwei Assaykombinationen mit den meisten Messungen (Adaltis/Adaltis, n=157, DPC/DiaSorin, n=47) sind in 93,6% bzw. 83,0% der Fälle über dem Grenzwert, was Abbildung 50 und 51 veranschaulichen. Es handelt sich bei diesen um ARQs, die auf Plasmareninaktivität basieren.

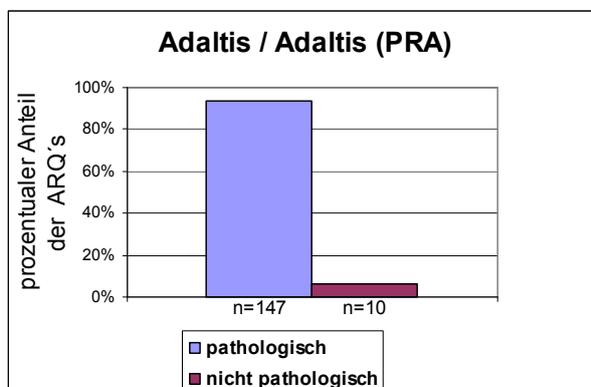


Abbildung 50. Prozentualer Anteil pathologischer ARQs (Adaltis/Adaltis); (Patienten aus München (n=157, Labor INN_Lo)

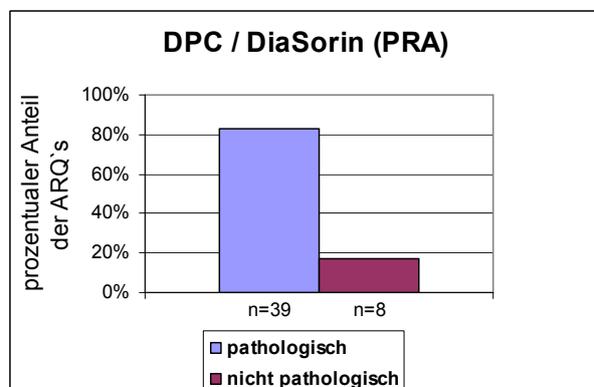


Abbildung 51. Prozentualer Anteil pathologischer ARQs (DPC/DiaSorin); (Patienten aus Würzburg (n=37, endokrinologisches Labor) und München (n=10, Labor GH_KC))

Was die Assaykombinationen betrifft, bei denen Plasmareninkonzentration gemessen wurde, so liegen bei der Assaykombination mit der größten Fallzahl (Adaltis/Nichols, n=44) 90,9% pathologische Ergebnisse vor:

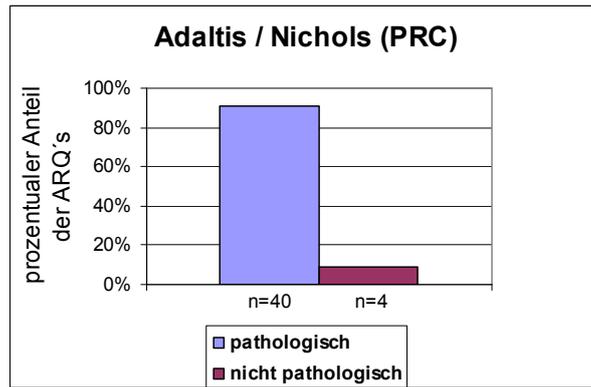


Abbildung 52. Prozentualer Anteil pathologischer ARQs (Adaltis/Nichols); (Patienten aus München (n=36, Labor INN_Endo) und Freiburg (n=8, endokrinologisches Labor))

In der Assaykombination Nichols/Nichols hingegen ist der Anteil der pathologischen Ergebnisse mit 66,7% am geringsten, während bei DPC/Nichols mit 96,2% die prozentual meisten positiven Screeningergebnisse vorliegen (Abbildung 53 bzw. 54). Allerdings liegt diesem Wert die mit insgesamt n=26 kleinste Patientenanzahl zu Grunde.

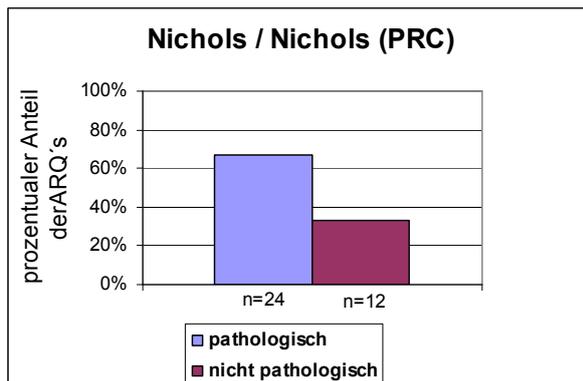


Abbildung 53. Prozentualer Anteil pathologischer ARQs (Nichols/Nichols); (Patienten aus Bochum (n=22, Labor Stein) und München (n=13, Labor INN_Endo))

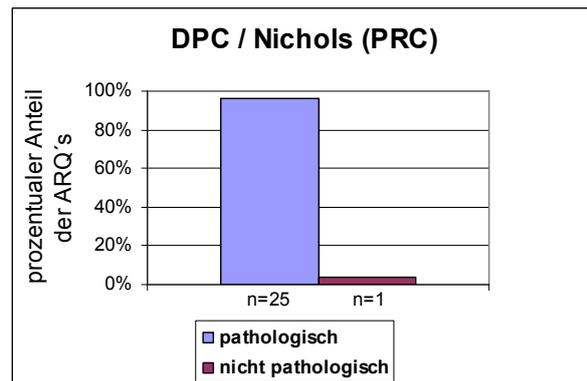


Abbildung 54. Prozentualer Anteil pathologischer ARQs (DPC/Nichols); (Patienten aus Bochum (n=16, Labor Eberhard) und München n=10 (Labor INN_Endo))

In der Assaykombination DPC/CisBio, die mit n=27 Patienten die zweitkleinste Gruppe darstellt, lagen 77,8% aller Bestimmungen über dem empfohlenen cut-off.

In Abbildung 55 sind zusammenfassend pathologische und normale Werte des ersten ARQs aufgetrennt nach Assaykombinationen gegenübergestellt. Um zu veranschaulichen, auf welcher Gruppengröße das prozentuale Ergebnis beruht, ist hierbei die Anzahl der Patienten mit pathologischem bzw. normalem ARQ aufgetragen. Insgesamt waren nach von verschiedenen Autoren publizierten Cut-off-Werten 87,8% aller gemessenen ersten ARQs bei Patienten des Conn-Registers pathologisch.

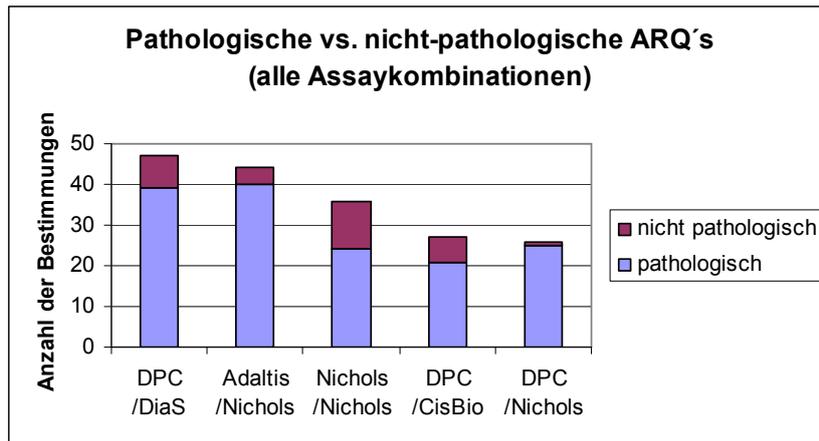


Abbildung 55. Anzahl pathologischer vs. nicht-pathologischer ARQs pro Assaykombination

IV DISKUSSION

1 Ziel der Arbeit

Aufgrund der Tatsache, dass der primäre Hyperaldosteronismus heutzutage mit einer geschätzten Prävalenz von 5-13% unter Hypertonikern (Gordon, 2004; Seiler and Reincke, 2003) als häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie betrachtet werden muß, und zudem effiziente und kostengünstige Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, kommt dem Screening eine bedeutende Rolle zu (Quinkler and Reincke, 2006; Sywak and Pasieka, 2002).

Mit hoher Sensitivität sollen im großen Kollektiv der Hypertoniker möglichst lückenlos all diejenigen Patienten detektiert werden, bei denen eine zumindest partiell autonome Aldosteronsekretion vorliegt. Gleichzeitig ist es sowohl unter ethischen als auch volkswirtschaftlichen Gesichtspunkten wichtig, die Rate der falsch positiv getesteten Probanden so gering wie möglich zu halten, um unnötige weitere Diagnostik zu vermeiden.

Bezüglich der Durchführung und Bewertung des Screeningverfahrens fehlt es allerdings auch heute noch an verlässlichen Standards, so dass sowohl national als auch international eine große Uneinheitlichkeit in der Primärdiagnostik besteht (Jansen et al., 2008).

Ziel der Arbeit ist es deshalb zunächst einmal, durch eine retrospektive Analyse der biochemischen Primärdiagnostik bei Patienten des Conn-Registers die derzeitige Vorgehensweise der verschiedenen Zentren und deren Resultate zu vergleichen. Hierüber können – soweit im Rahmen einer retrospektiven Studie möglich – Einflussfaktoren des Aldosteron-Renin-Quotienten sowie eventuell Hinweise auf ein adäquates einheitliches Vorgehen erarbeitet werden. Somit soll ein Beitrag zur dringend notwendigen Verbesserung der Qualitätskontrolle geleistet werden.

2 Stärken und Schwächen retrospektiver Analysen aus Registern

Da es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Analyse auf Basis eines Registers handelt, ist es nötig, sich zunächst Vor- und Nachteile dieses Studientyps sowie der sich aus dieser Methodik ergebenden Schranken zu vergegenwärtigen. Hierbei muss zuallererst betont werden, dass die anhand eines Krankheitsregisters sinnvollerweise zu beantwortenden Fragestellungen gewissen Beschränkungen unterliegen.

Im Gegensatz zu einer kontrollierten klinischen Studie, bei der mittels eines klar definierten Studiendesigns im Sinne der spezifischen Fragestellung alle für den Erkenntnisgewinn relevanten Informationen gewonnen werden können, lassen sich bei retrospektivem Vorgehen nur diejenigen Daten erfassen, die zum jeweiligen Diagnose- bzw. Therapiezeitpunkt erhoben und dokumentiert worden sind. Da zu diesem Zeitpunkt kein einheitliches Protokoll vorlag und die eingeleiteten diagnostischen bzw. therapeutischen Schritte nicht unter dem Gesichtspunkt eines bestimmten wissenschaftlichen Interes-

ses stattgefunden haben, ist sowohl mit einem uneinheitlichen Vorgehen als auch mit Dokumentationslücken zu rechnen. In diesem Zusammenhang muss auch auf die große Anzahl von Personen hingewiesen werden, die an der Krankheitsdokumentation im Rahmen einer retrospektiven Studie beteiligt sind.

So waren aus Krankenakten und computerbasierten klinischen Labor- und Informationssystemen, die die Datenquelle des Conn-Registers bilden, manche wünschenswerten Informationen gar nicht, andere nicht in jedem Fall nachzuvollziehen. Beispielsweise lag nur in Einzelfällen eine Dokumentation der Umstände der Blutentnahme wie Tageszeit und Körperlage des Probanden vor, so dass diese durchaus nicht unwesentliche Information nicht in die Betrachtung der gemessenen Laborwerte eingehen konnte.

Zum anderen konnte bezüglich einiger wesentlicher Einflussfaktoren wie zum Beispiel der adäquaten Medikamentenpausierung bzw. dem Kaliumstatus zum Zeitpunkt der Screeningmaßnahme lediglich eine lückenhafte Datenlage erhoben werden. So war bei 22 bzw. 26% der Patienten aller Zentren nicht dokumentiert bzw. der vorliegenden Datenquelle nicht zu entnehmen, ob Aldosteron-Antagonisten bzw. Betablocker verordnet und gegebenenfalls adäquat pausiert wurden.

Im Vergleich zu kontrolliert klinischen Studien ist mit Ungenauigkeiten zu rechnen, die sich aus der unstrukturierten, teilweise schon vor langer Zeit entstandenen Datenquelle ergeben. Auf Daten, die im Rahmen einer Studie einfach abgefragt werden können, wie zum Beispiel das Jahr, in dem der Verdacht auf das Vorliegen eines primären Hyperaldosteronismus aufkam, muß in einigen Fällen behelfsmäßig rückgeschlossen werden. In dieser Arbeit wurde als Beginn des Verdachts auf primären Hyperaldosteronismus das Datum der ersten im Register dokumentierten Vorstellung beim Arzt festgelegt, in der Annahme, dass dies im Normalfall auch so festgehalten worden ist.

Das Vorgehen in der Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus gestaltete sich in verschiedenen Zentren unterschiedlich und veränderte sich im Laufe des langen Beobachtungszeitraums. Während zum Beispiel in München in 89% aller Fälle als erstdiagnostische Maßnahme eine Bestimmung des ARQs erfolgte, wurde in Freiburg bei mehr als einem Drittel der Patienten zunächst eine Aldosteron-einzelbestimmung durchgeführt.

Besonders deutlich wird die Uneinheitlichkeit der Diagnostik allerdings, wenn man die angewandten Laborverfahren betrachtet: In einem Münchner Labor (INN_Endo) wurde im Laufe des Beobachtungszeitraumes mit drei verschiedenen Aldosteronassays gearbeitet, die Quantifizierung von Renin erfolgte in den beteiligten Zentren mittels zweier völlig verschiedener Parameter, PRA und PRC, und es ergaben sich insgesamt acht verschiedene Kombinationen von Aldosteron- und Reninassays. Zudem wurden die Werte in acht Laboren gemessen, die jeweils unterschiedliche Referenzbereiche anlegten, was eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zusätzlich erschwert.

Ein weiterer Schritt, bei dem Mängel oder Ungenauigkeiten auftreten können, ist die Datenerfassung in einem Register. In einem Krankheitsregister sollen möglichst umfassende Informationen über ein Krankheitsbild gesammelt werden, so dass eine Vielzahl möglicher bzw. denkbarer Fragestellungen bezüglich Pathogenese, diagnostischer und therapeutischer Ansätze sowie prognostischer Faktoren anhand der gewonnenen Daten bearbeitet werden können. Gleichzeitig ist es nötig, die Informationsmenge sinnvoll zu begrenzen. Zum Zeitpunkt der Datenaquirierung können nicht alle möglichen Behandlungsthematiken bzw. für jede Fragestellung wichtige Einzelheiten bedacht werden, so dass die Datenlage bei genauerer Betrachtung manchmal zu wünschen übrig lässt.

So wurden zum Beispiel im Rahmen von Bestätigungs- und differentialdiagnostischen Tests keine Angaben über Kalium- und Natriumplasmaspiegel, BMI und Blutdruck erfasst, was die Fallzahlen in der Analyse dieser möglichen Einflussfaktoren in der vorliegenden Arbeit deutlich reduzierte.

Auch ist es wichtig, bei hohen Fallzahlen und vielen beteiligten Zentren eine möglichst einheitliche Datenerfassung zu gewährleisten. Diesem Gesichtspunkt wurde im Conn-Register mit der Erstellung eines Handbuchs zur Dateneingabe, der Datenerfassung durch wenige geschulte Personen und deren ständige Rücksprache Rechnung getragen. Zudem sorgte eine vorgegebene Computermaske für eine einheitliche Dokumentation, wobei in Freitextfeldern Besonderheiten festgehalten werden konnten. Neben größtmöglicher Sorgfalt bei der Erhebung wurde eine nachfolgende Überprüfung und Bereinigung der Daten vorgenommen.

Eine weitere Schwierigkeit stellt die Tatsache dar, dass im Rahmen einer retrospektiven Studie keine standardisierte Diagnosesicherung eingefordert werden kann.

Da erst seit 2007 Leitlinien zur Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus vorliegen (Diederich et al., 2007), die bis heute nicht einheitlich in die Praxis umgesetzt werden, ist es nicht verwunderlich, dass seit Beginn der 1990er Jahre eine Vielzahl diagnostischer Strategien zur Anwendung kamen. Zudem wurde der Verdacht auf primären Hyperaldosteronismus des Öfteren nicht konsequent verfolgt, so dass sich das dem Conn-Register zu Grunde liegende Patientenkollektiv zwar durch den hochgradigen Verdacht auf das Vorliegen der Erkrankung charakterisiert, einen letzten Beweis aber schuldig bleiben muss.

Gerade diese Patientenauswahl gewährleistet aber, dass auch diejenigen Patienten erfasst werden, die sich anhand bisher angelegter Screeningkriterien der weiteren Diagnostik eventuell entziehen würden, deren Suszeptabilität aber im Gesamteindruck durchaus gegeben ist. Somit ist es eventuell möglich, Schlüsse zur verbesserten Beurteilung des Screenings zu ziehen.

Zu den Vorteilen des retrospektiven Studiendesigns gehört natürlich, dass eine „echte“ Situation in der Patientenversorgung abgebildet wird und dass für die Patienten kein zusätzlicher Aufwand entsteht.

Zudem können solche Studien mit vergleichsweise geringem finanziellem Aufwand durchgeführt werden. Alle nötigen Untersuchungen und Therapien sind bereits erfolgt, so dass lediglich die Ergebnisse zusammengetragen werden müssen und der Kostenfaktor gering ist.

Des Weiteren sind Beobachtungen über einen langen Zeitraum hinweg und mit hoher Fallzahl möglich, was bei prospektiven Studien aus Zeit- und Kostengründen oft kaum durchführbar ist. Auch ein Ausscheiden der Probanden, beispielsweise durch äußere Umstände wie Umzug oder Arbeitsplatzwechsel tritt bei retrospektiver Datenerhebung naturgemäß nicht auf.

Außerdem sind retrospektive Studien meist ethisch unbedenklich. Bei Gewährleistung des Datenschutzes erwachsen den Patienten durch ihre Führung im Register keine Nachteile.

Einem Register kommt aufgrund der angeführten Besonderheiten also vor allem die Aufgabe zu, Fragen aus dem Bereich der deskriptiven und analytischen Epidemiologie zu beantworten.

Zum Beispiel ist es hervorragend dafür geeignet, das diagnostische Vorgehen verschiedener Zentren und dessen Resultate zu vergleichen, und somit neue Erkenntnisse zur Verbesserung der Qualitätskontrolle zu liefern. Auch können epidemiologische Daten bezüglich Prävalenz und Patientenkollektiv in nationalem und internationalem Kontext erhoben werden.

Eine Beurteilung der Einflussfaktoren des Aldosteron-Renin-Quotienten ist hingegen nur eingeschränkt möglich, da mangels standardisiert-kontrolliertem Vorgehens, wegen heterogenem Patientengut und fehlender gesunder Kontrollgruppe die Ergebnisse des Screenings nur schwer vergleich- bzw. bewertbar sind. Für die Festlegung wissenschaftlich evidenter Cut-off-Werte, die den Verdacht auf ein Conn-Syndrom rechtfertigen, eignet sich eine derartige Studie wie die vorliegende daher nicht.

Der Schwerpunkt in der Diskussion dieser Arbeit wird aus diesem Grund auf der Beschreibung der diagnostischen Vorgehensweise in den verschiedenen deutschen Zentren sowie der mit verschiedenen Assays erzielten Werte liegen.

3 Vergleich diagnostischer Strategien verschiedener Zentren

Trotz der neueren Erkenntnisse bezüglich einer hohen Prävalenz des primären Hyperaldosteronismus bestehen sowohl national als auch international große Diskrepanzen in der diagnostischen Vorgehensweise. Dies ist unter anderem dadurch erklärlich, dass auch heute noch verlässliche Standards fehlen, vor allem was Indikation, Durchführung und Bewertung des Screeningverfahrens betrifft. Auch bei der Bestätigungs- und Differentialdiagnostik mangelte es bisher an einheitlichen Richtlinien (Mulatero et al., 2006; Schirpenbach et al., 2006b). Zudem gibt es eine Vielzahl verschiedener Labormethoden bzw. Assays zur Bestimmung von Aldosteron und Renin, sowie das Nebeneinander zweier verschiedener Parameter, Plasmareninaktivität und PlasmareninKonzentration. Dies erschwert eine einheitliche Bewertung der biochemischen Primärdiagnostik zusätzlich, da die mit verschiedenen Methoden gemessenen Werte nicht ohne weiteres vergleichbar sind.

Im Lauf des Beobachtungszeitraumes dieser Arbeit konnten gravierende neue Erkenntnisse gewonnen und Methoden entwickelt werden, so dass eine Veränderung der Diagnostik geradezu zwingend notwendig erschien. Vor allem die Entdeckung der hohen Prävalenz der normokaliämischen Verlaufsform des primären Hyperaldosteronismus (Reincke, 2003), die dem wesentlich selteneren klassischen, also hypokaliämischen, Conn-Syndrom eine große nicht zuletzt volkswirtschaftliche Bedeutung zukommen ließ, erfordert eine Anpassung der diagnostischen Strategie. Daneben wurde mit dem Aldosteron-Renin-Quotienten ein Screeningtest allgemein etabliert, der der einzelnen Bestimmung dieser Hormone überlegen ist, da er sensitiver und weniger anfällig für Störfaktoren ist (Connell, 2002; Perschel et al., 2004; Rayner et al., 2000). In jüngerer Zeit wurden neue methodische Verfahren entwickelt, um die Plasmaninkonzentration zu messen. Auch auf eine Automatisierung der Labor-diagnostik wurde hingearbeitet (de Bruin et al., 2004; Perschel et al., 2004; Schirpenbach et al., 2006a).

Bei der folgenden Betrachtung der diagnostischen Strategien verschiedener Zentren ist zu beachten, dass knapp über die Hälfte der Patienten aus den zwei beteiligten Institutionen in München stammen, während die restlichen vier Zentren bei je etwa gleicher Patientenzahl die andere Hälfte der Probanden beisteuerte. Die Angaben, die sich auf alle Zentren beziehen, sind also überproportional abhängig vom Münchner Patientengut.

Die Patientencharakteristika betreffend Geschlecht, Alter und anamnestische Dauer der Hypertonie sind in den Zentren im Wesentlichen ähnlich (s. Patientencharakteristika im Ergebnisteil). Der Anteil der Patienten mit hypokaliämem primären Hyperaldosteronismus liegt in Würzburg und Berlin mit 84% bzw. 79% allerdings deutlich höher als in München und Freiburg (57% bzw. 58%).

3.1 Erstdiagnostische Maßnahme in der biochemischen Diagnostik

In der überwiegenden Anzahl der Fälle (81% in allen Zentren) erfolgte als erstdiagnostische Maßnahme eine Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotienten. Alternativ wurde bei 13% der Patienten eine Aldosteroneinzelbestimmung sowie bei 5% eine Quantifizierung von freiem Aldosteron im Urin angeordnet (mit nur einem Prozent ist die Renineinzelbestimmung vernachlässigbar).

Hierbei wurde der ARQ als Erstmaßnahme mit 89% am häufigsten in München bestimmt, während dies in Freiburg nur bei 58% der Patienten der Fall war. Dort wurde hingegen bei 36% der Patienten zunächst Aldosteron einzeln gemessen.

Ab 1994 lag der prozentuale Anteil der ARQs an den Erstmaßnahmen bis auf zwei Ausnahmen (1997: 72,5% und 2002: 62,2%) kontinuierlich über 79%.

In knapp zwei Drittel der Fälle (65%) in allen Zentren entsprach die erstdiagnostische Maßnahme einem einfachen Screeningtest, bei 28% wurde dieser bereits mit einem Bestätigungstest kombiniert,

während in 8% der Fälle die erste im Register dokumentierte Maßnahme einen differentialdiagnostischen Test darstellt.

Der prozentuale Anteil der Bestätigungstests bei den Erstmaßnahmen schwankt deutlich zwischen den Zentren (Würzburg: 6%, Berlin 57%), wobei die hohe Zahl an Bestätigungstests lokalen Besonderheiten zu verdanken sein dürfte: in München und Berlin wurde zur Routinediagnostik oft der Lasix-Renin-Test eingesetzt, in Bochum der Kochsalzinfusionstest. Dies trifft wohl ebenso für die hohe Rate differentialdiagnostischer Tests in Würzburg zu; dort fand bei 24% der Orthostasetest als primärdiagnostische Maßnahme Anwendung.

In Bochum hingegen ist davon auszugehen, dass es sich um ein bereits vorselektiertes Patientengut handelt, die Patienten sich in 18% der Fälle zur Durchführung der selektiven Nebennierenvenenblutentnahme vorstellten und eine vorangegangene auswärtige Diagnostik nicht dokumentiert wurde.

Selbst wenn man eine gewisse Verzerrung durch Dokumentationslücken einbezieht, zeigen diese Berechnungen, dass in verschiedenen deutschen Zentren äußerst unterschiedliche Strategien in der Primärdiagnostik verfolgt wurden. Der ARQ stand in allen Zentren bei den Erstmaßnahmen zwar deutlich im Vordergrund, eine eindeutige Trennung zwischen Screening und Bestätigungs- bzw. differentialdiagnostischen Maßnahmen bestand jedoch nicht. Es ist eher davon auszugehen, dass in den verschiedenen Zentren unterschiedliche Bestätigungs- und auch differentialdiagnostische Tests zur Routinediagnostik gerechnet wurden.

3.2 ARQ-Erstbestimmung

Bei 7% der Patienten wurde im gesamten Beobachtungszeitraum keine simultane Messung von Aldosteron und Renin vorgenommen, obwohl das Vorliegen eines primären Hyperaldosteronismus als hochgradig suspekt einzuschätzen war. Man hielt in den allermeisten Fällen (87%) eine Aldosteron-einzelbestimmung für ausreichend. Diese Patienten fanden in der weiteren Analyse keine Berücksichtigung mehr.

Die Bestimmung des ersten ARQs erfolgte in zwei Drittel aller Fälle innerhalb der ersten Woche nach Aufkommen des Verdachts auf primären Hyperaldosteronismus, wohingegen bei 14% mehr als drei Monate bis zur Durchführung dieser Maßnahme vergingen.

Es bestehen hierbei deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Zentren: Während in Bochum und Berlin die Erstbestimmung des ARQs zu 89% bzw. 84% in die erste Woche fiel, lag der Anteil der Würzburger Patienten, bei denen eine gleichzeitige Bestimmung von Aldosteron und Renin erst nach mehr als drei Monaten erfolgte, bei 35%.

In der Hälfte der Fälle wurde die ARQ-Messung mindestens einmal wiederholt. Diesbezüglich fallen die Bochumer und die Würzburger Patienten aus dem Rahmen: Während in Bochum bei 81% der Patienten eine mehrfache Bestimmung des ARQs durchgeführt wurde, davon in 61% der Fälle sogar mindestens drei Mal, geschah dies in Bochum nur bei einem einzigen Patienten.

Im Folgenden beziehen sich alle Angaben auf die ARQ-Erstbestimmung.

3.2.1 Sachgerechte Durchführung

Zur sachgerechten Durchführung des Screenings ist es nötig, Betablocker zur Vermeidung falsch positiver Befunde mindestens eine Woche vor der Bestimmung von Aldosteron und Renin abzusetzen (Seifarth et al., 2002). Dies wurde bei 41% aller Patienten nicht befolgt, bei 26% war der Medikamentenstatus nicht nachvollziehbar dokumentiert, während bei weiteren 26% bisher noch kein Betablocker verabreicht worden war.

Hier fallen einerseits wesentliche Unterschiede im Dokumentationsstatus auf, der bei allen Bochumer Patienten vollständig war, wohingegen die Angaben über eine Betablocker-Pause bei knapp drei Viertel der Freiburger Patienten fehlen. Zum anderen liegen in München, Würzburg und Berlin die Fälle, in denen kein adäquates Absetzen von Betablockern erfolgte, mit 40% bzw. 41% nah beieinander, während dies in Bochum bei 72% und in Freiburg bei 14% der Patienten so festgehalten wurde. Letztere Werte sind allerdings vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Dokumentationslage zu betrachten: Bei einer Dokumentationslücke von 74% in Freiburg vs. 0% in Bochum sind Unterschiede kaum verwunderlich.

Bemerkenswert ist auch, dass in Bochum und Berlin bei keinem Patienten, der Betablocker einnahm, dieser adäquat pausiert wurde, was in München bei immerhin 13% der Probanden der Fall war.

Mineralokortikoid-Antagonisten führen im Gegensatz zu Betablockern zu einer verminderten Sensitivität des Screenings (Diederich et al., 2007; Lamarre-Cliche et al., 2005; Seifarth et al., 2002), weswegen eine Pause von vier Wochen vor der Blutentnahme wünschenswert ist. Hier zeigte sich bei einer der Betablocker-Pausierung ähnlichen Dokumentationsstand in unserem Kollektiv eine erwartungsgemäß deutlich seltenere Verordnung dieses Medikaments, das bei mindestens zwei Drittel zum Zeitpunkt der ersten ARQ-Bestimmung noch nie appliziert worden war. Eine adäquate Pause bei vorheriger Applikation von MRA-Antagonisten erfolgte in Würzburg häufig (9,1% der 12,1% Patienten mit dokumentierter MRA-Einnahme), in Berlin bei keinem der 16,4% Patienten, bei denen eine Applikation von Aldosteron-Antagonisten bekannt war.

Zur korrekten Durchführung des Screenings ist des Weiteren der Ausgleich einer eventuell bestehenden Hypokaliämie zum Zeitpunkt der ARQ-Bestimmung wichtig, da es sonst zu falsch negativen Befunden kommen kann (Stowasser, 2001).

Zwei Drittel der Patienten, bei denen der Kaliumstatus bekannt war, waren normokaliäm, bei den restlichen Probanden wurde die bestehende Hypokaliämie (in 16,5% der Fälle sogar mit Werten $<3,2$ mmol/l) nicht korrigiert. In Freiburg und Bochum liegt der Anteil der normokaliämischen Patienten mit um die 80% deutlich über demjenigen in Würzburg und Berlin (39% bzw. 33%). Dies kann allerdings auch dadurch bedingt sein, dass in letzteren beiden Städten der Anteil der Patienten, bei denen eine hypokaliämische Verlaufsform der Erkrankung vorliegt, mit 84% bzw. 79% deutlich über dem Durchschnitt von 64% (alle Zentren) liegt (s. Patientencharakteristika). Es ist also nicht ganz klar, ob in Freiburg und Bochum vergleichsweise häufiger eine Hypokaliämie ausgeglichen wurde oder ob einfach bei weniger Patienten eine Hypokaliämie bestand.

Bei den Unterschieden, die sich in Bezug auf eine sachgerechte Durchführung des Screenings zwischen den Zentren ergeben, ist also nicht sicher festzuhalten, inwieweit sich diese aus dem unterschiedlichen Dokumentationsstatus und Patientengut ergeben bzw. inwieweit hier tatsächliche Unterschiede in der Durchführung des Screeningtests zum Tragen kommen.

3.2.2 Labor und Methoden

Für die Bestimmung von Aldosteron und Renin kamen bei den Patienten des Conn-Registers je vier verschiedene Assays zur Anwendung. Davon messen zwei Reninassays die Plasmareninaktivität, zwei weitere die Plasmareninkonzentration. Die Bestimmungen wurden in acht verschiedenen Laboratorien vorgenommen.

Hierbei wurde in drei der acht Labore im Beobachtungszeitraum mindestens einmal der Aldosteronassay gewechselt. Aus vier Laboratorien liegen ausschließlich Bestimmungen der PRC vor, zwei Laboratorien stellten von der Messung der PRA auf die Quantifizierung von PRC um, während in den restlichen zwei nur die PRA gemessen wurde. Auch was die Reninassays betrifft, hat in fünf der acht Labore im Laufe der Zeit ein Assaywechsel stattgefunden.

Der Aldosteronassay mit der größten Anzahl von Bestimmungen ($n=240$) ist hierbei Aldosterone Maia (Adaltis), gefolgt von Coat-A-Count der Firma DPC ($n=101$). 62% der Reninbestimmungen basieren auf einer Messung der PRA, wovon mit $n=157$ Messungen ebenfalls der Assay der Firma Adaltis führt, während in $n=106$ Fällen eine Bestimmung der PRC mittels dem Assay der Firma Nichols durchgeführt wurde. Die Dominanz der Adaltis-Assays liegt unter anderem daran, dass das Labor mit der größten Anzahl von ARQ-Erstbestimmungen (Labor des Instituts für Kreislaufprophylaxe in München) diese Assaykombination angewendet hat.

Aus den je vier Aldosteron- und Reninassays ergeben sich acht zahlenmäßig relevante Assaykombinationen, von denen drei auf einer Messung der PRA (insgesamt $n=243$ Messungen), fünf auf PRC (insgesamt $n=151$ Messungen) beruhen. Die Anzahl der Messungen mittels den Assays der Firma Adaltis (Aldosteron und Renin Maia) liegt hierbei mit $n=157$, entsprechend 40% der ARQs deutlich vor den übrigen Assaykombinationen ($n=18$ (Demeditec/CisBio) bis $n=47$ (DPC/DiaSorin)). Diese

tragen mit Ausnahme der seltensten Assaykombination (Demeditec/CisBio) zwischen 9% und 12% aller Bestimmungen bei.

Dies zeigt die Vielfalt der Labormethodik, deren Kenntnis für eine Interpretation der Ergebnisse des Screenings unabdingbar ist, da diese in hohem Maße vom angewandten Assay abhängig sind. Zudem liegen mit PRA und PRC zwei verschiedene Parameter vor und es besteht eine weitere Verwirrungsfahr durch die Angabe der Werte in unterschiedlichen Einheiten.

4 Assays und Cut-off-Werte

4.1 Assays

Genau Quantifizierung von Aldosteron und Renin ist für ein zuverlässiges Screening auf primären Hyperaldosteronismus unerlässlich. Auch wenn der Einfluss des Renins auf den ARQ höher eingeschätzt wird (Montori et al., 2001), kann die Anwendung verschiedener Aldosteronassays ebenfalls zu relevanten Veränderungen der Ergebnisse führen (Stowasser and Gordon, 2006).

Leider besteht auch auf dem Feld der Labordiagnostik weiterhin keine ausreichende Standardisierung und Verlässlichkeit (Ferrari et al., 2004; Gordon, 2004; Tiu et al., 2005). Es liegt nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse der zahlreichen kommerziellen Assays vor. Mit der Einführung neuer, mitunter automatisierter Verfahren wurde es darüber hinaus möglich die Plasmeninkonzentration zu messen, so dass zwei verschiedene Parameter nebeneinander bestehen.

Die Vergleichbarkeit der Aldosteron- und Reninmessungen hängt von vielen Faktoren ab. So differieren die Werte je nach Körperposition, Tageszeit, Natriumaufnahme und Medikation erheblich (Cartledge and Lawson, 2000; Tiu et al., 2005). Da die meisten dieser präanalytischen Faktoren Aldosteron und Renin gleichsinnig beeinflussen, lässt sich diese Problematik durch eine Bestimmung des Quotienten aus Aldosteron und Renin umgehen (Connell, 2002; Schwartz and Turner, 2005).

Zwischen der Analytik verschiedener Labore besteht teilweise ein erheblicher Unterschied. Eine korrekte Handhabung der Probe und die exakte Durchführung des Assays ist ein nicht zu vernachlässigender Punkt und setzt nicht wenig Erfahrung in der Laborpraxis voraus. Die von den Assayherstellern angegebenen Referenzwerte können laut eigener Aussage lediglich als Anhaltspunkte dienen. Es wird von allen Firmen ausdrücklich darauf hingewiesen, dass jedes Labor seine eigenen Referenzbereiche bestimmen soll.

Darüber hinaus differieren die von den Herstellern angegebenen Normbereiche von Aldosteron und Renin erheblich. Zudem setzen unterschiedliche Assays für die Gültigkeit der beschriebenen Normwerte verschiedene Gegebenheiten voraus. So legt beispielsweise der Aldosteronassay der Firma Nichols Wert auf die Tageszeit der Blutentnahme (morgens zwischen 8-10 Uhr vs. abends zwischen 16-18 Uhr), während DPC eine normale Salzaufnahme unterstellt. Auch die Angaben bezüglich liegender und aufrechter Körperposition variieren. So gilt die Annahme, dass es sich um einen Aldoste-

ronwert nach Orthostase handelt beim Nichols-Assay, wenn sich der Proband für mindestens 15 Minuten bewegt hat, während Demeditec 2 Stunden in aufrechter Position fordert. Des Weiteren wurden die Normwerte unter differierenden Bedingungen und an unterschiedlichen Kollektiven erhoben (Packungsbeilagen).

Zu den Unterschieden zwischen einzelnen Assays verschiedener Hersteller und verschiedenen Verfahren, die eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse sowohl der Aldosteron- als auch der Reninwerte problematisch machen, kommt bei der Bestimmung des Plasmarenins noch hinzu, dass in jüngerer Zeit nicht nur die Plasmareninaktivität, sondern auch die Reninkonzentration gemessen wurde.

Im Gegensatz zur Plasmareninaktivität, bei der der Substratumsatz von Angiotensin bestimmt wird, wird bei dieser Bestimmung direkt aktives Plasmarenin nachgewiesen. Obgleich Korrelationskoeffizienten von 0,98 gemessen wurden, ist die Korrelation gerade bei niedrigen Reninkonzentrationen wesentlich schlechter und nur im Rahmen weniger Studien bei bestimmten Assays getestet worden (Hartman et al., 2004). Es ergeben sich erheblich höhere Aldosteron-Renin-Quotienten bei Messung der PRA, da diese deutlich niedrigere Werte liefert.

Sowohl die Messung der Plasmareninaktivität als auch die Bestimmung der Plasmareninkonzentration unterliegt gewissen methodischen Schwierigkeiten.

Die Messung der Plasmareninaktivität ist abhängig von der Menge verfügbaren Angiotensinogens, dem Substrat der Protease. Dieser Faktor ist durch die endogene Angiotensinogenkonzentration im Plasma gegeben. Auch wenn der Einfluss der Substratkonzentration gering zu sein scheint, können erniedrigte Angiotensinogenkonzentrationen, beispielsweise bei schwerem Herversagen oder Leberzirrhose, zu einer Unterschätzung der wahren Konzentration von aktivem Renin führen, während diese bei erhöhtem Angiotensinogenlevel (z.B. unter Östrogentherapie) eventuell zu hoch eingeschätzt wird (Hartman et al., 2004; Unger et al., 2004). Es sind auch Faktoren denkbar, die möglicherweise die Renin-Substrat-Reaktion beeinflussen. Des Weiteren weist die Bestimmung der Reninaktivität vor allem im für die Diagnose des primären Hyperaldosteronismus relevanten unteren Messbereich Probleme auf. Eine Verlängerung der Entwicklungszeit ist nötig, um messbare Angiotensin I-Konzentrationen zu erzeugen. Dies führt zu einer verstärkten Abhängigkeit von der physiologischen Angiotensinogenkonzentration. Außerdem ist kein standardisiertes Vorgehen protokolliert.

Diese Probleme stellen sich bei der Bestimmung der Reninkonzentration nicht. Allerdings kann es bei dieser Methode zu Ungenauigkeiten durch das Vorhandensein von Prorenin kommen. Renin wird wie die meisten Enzyme und Hormone, die ihre Aktivität außerhalb der Zellen, in denen sie gebildet werden, entfalten, in einer inaktiven Vorläuferform und einer aktiven Form (aktives Renin) gespeichert und sezerniert. Inaktives Prorenin kann durch verschiedene Umgebungsbedingungen aktiviert werden (z.B. Kryoaktivierung, Säuerung, teilweise Proteolyse) bzw. sich selbst aktivieren. Es liegt im Plasma in bis zu 10-fach höherer Konzentration wie aktives Renin vor. Da es unmöglich ist zu garan-

tieren, dass keine Aktivierung von Prorenin vorkommt, kann aktiviertes Prorenin die gemessene Reninkonzentration fälschlicherweise erhöhen (Renin III, Direkt-Renin Nichols Packungsbeilage).

Trotzdem lässt sich davon ausgehen, dass sich in Zukunft wahrscheinlich die Messung von Plasmapreninkonzentration durchsetzen wird, da mit einer verbesserten Messgenauigkeit sowie einer einfacheren Handhabung der Probe zu rechnen ist.

In unserem Patientenkollektiv ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied der mit verschiedenen Aldosteronassays erzielten Werte, wobei die mit dem Assay der Firma Nichols gemessenen Ergebnisse hochsignifikant unter denen aller anderen lagen. Diese Beobachtung stimmt mit den Resultaten anderer Studien überein. So zeigte z.B. Schirpenbach et al., dass die mit Nichols gemessenen Werte fast um den Faktor 2 niedriger waren als die Ergebnisse mit Adaltis (Schirpenbach et al., 2006a). Die mit dem Assay der Firma Adaltis gemessenen Werte weisen hingegen signifikant höhere Werte im Vergleich zu denjenigen mit DPC auf. Lediglich zwischen Demeditec und Adaltis bzw. DPC ergab sich kein signifikanter Unterschied, was allerdings auch auf die niedrige Fallzahl der Messungen mit Demeditec (n=18) zurückzuführen sein kann.

Der paarweise Vergleich zwischen vier von sechs Assaypaaren führte also zu einem signifikanten Unterschied der Aldosteronwerte, wobei bei den beiden nicht-signifikanten Fällen bei je einem Assay nur 18 Messungen vorliegen.

Was die Messung von Renin betrifft, lassen sich nur die Ergebnisse derjenigen Assays vergleichen, die denselben Parameter, also Plasmapreninaktivität oder Plasmapreninkonzentration quantifizieren. Die in ng/ml/h ausgedrückten Werte der PRA liegen hierbei um mindestens den Faktor 10 niedriger als die in mU/l gemessenen Reninkonzentrationen.

Bei den Patienten des Conn-Registers ergaben sich hochsignifikante Unterschiede sowohl zwischen den beiden PRA-Assays, als auch zwischen den zwei angewandten PRC-Assays: DiaSorin lieferte höhere Werte als Adaltis (PRA), die Ergebnisse mit CisBio lagen über denen mit Nichols. Letzteres ist bekannt.

Betrachtet man nun die Werte, die mit verschiedenen Assaykombinationen erzielt wurden, so ist abermals nur ein Vergleich innerhalb der Kombinationen, die PRA und derer die PRC messen, sinnvoll.

Bei den drei Assaykombinationen, die auf der Bestimmung von PRA beruhen, lassen sich keine signifikanten Unterschiede in den gemessenen ARQs ermitteln, obwohl zwischen den beiden verwendeten Aldosteronassays (Adaltis und DPC) und den beiden Reninassays (Adaltis und DiaSorin) ein signifikanter bzw. hochsignifikanter Unterschied der Werte zu erkennen war. Die Werte der Kombination Adaltis/Adaltis liegen im Mittel über denjenigen der mit DPC/DiaSorin gemessenen ARQs; bei diesen ergab sich wiederum ein höherer Median als bei der Assaykombination Adaltis/DiaSorin.

Erinnert man sich an die Resultate des obigen Vergleichs einzelner Aldosteron- und Reninassays, so ist es nicht verwunderlich, dass die Werte der Kombination Adaltis/Adaltis über denjenigen der mit DPC/DiaSorin gemessenen ARQs liegen, da der Aldosteronassay von Adaltis höhere Werte als der DPC-Assay lieferte, der Reninassay der Firma Adaltis hingegen niedrigere als derjenige von DiaSorin. Nach dieser Logik müssten allerdings auch die ARQs in der Assaykombination Adaltis/DiaSorin im Mittel höher sein als diejenigen in der Gruppe DPC/DiaSorin, weil mit Adaltis höhere Aldosteronwerte gemessen wurden als mit DPC. Dies ist jedoch, wie gesagt, nicht der Fall.

So ist es wohl am ehesten mit der Individualität der in den verschiedenen Assaykombinationsgruppen zusammengefassten Patienten zu begründen, dass sich die zwischen den einzelnen Assays gefundenen Unterschiede nicht ebenso zwischen den ARQs der verschiedenen PRA-Assaykombinationen wieder finden.

Zwischen den fünf PRC-Assaykombinationen ergab sich in der statistischen Analyse hingegen eine hochsignifikante Differenz. Bei der genaueren Überprüfung zeigte sich, dass mit Adaltis/Nichols sowie DPC/Nichols hochsignifikant höhere ARQs gemessen wurden als mit Nichols/Nichols. Außerdem lagen die mit DPC/Nichols erzielten Werte signifikant höher als diejenigen mit DPC/CisBio. Zwischen zwei weiteren Assaykombinationen ergab sich zumindest ein Trend zum signifikanten Unterschied ($p=0,06$). An vier der sieben Assaykombinationspaare, zwischen denen sich keine signifikante Differenz ermitteln ließ, war die Assaykombination mit der geringsten Anzahl an Messungen (Demeditec/CisBio, $n=18$) beteiligt.

4.2 Cut-off-Werte

Der ARQ ist heutzutage als Screeningtest für den primären Hyperaldosteronismus allgemein anerkannt (Mattsson and Young, 2006). Vorteil des Quotienten ist zum einen eine höhere Sensitivität, da er schon dann pathologisch verändert ist, wenn Plasmaaldosteron und Plasmarenin isoliert noch im Normbereich liegen, wie es oft beim häufig auftretenden normokaliämischen PHA der Fall ist. Zum anderen ist er robuster gegenüber präanalytischen Faktoren und antihypertensiver Medikation. Als problematisch gilt hingegen die Abgrenzung zur Low-Renin-Hypertension (Rossi et al., 2002), weswegen von einigen Autoren zur Steigerung der Spezifität als zusätzliches Screeningkriterium ein hohes Plasmaaldosteron gefordert wird (Loh et al., 2000; Seiler et al., 2004). Allerdings können bei betroffenen Patienten auch Perioden mit normalen Plasmaaldosteronkonzentrationen vorkommen (McKenna et al., 1991), so dass dies die Sensitivität verringern dürfte. Außerdem wurde auch auf falsch negative Ergebnisse bei Verwendung des ARQ verwiesen (Lim et al., 1999; Schwartz et al., 2002; Tanabe et al., 2003).

Bislang existiert weder eine Standardisierung der Messung noch ein einheitlicher Grenzwert für den ARQ. In Abhängigkeit von Studienpopulation, angewandten Assays, Diagnosekriterien bzw. lokal

etablierten Referenzbereichen sind eine Reihe unterschiedlicher Cut-off-Werte publiziert worden. Hierbei liegen die angewandten bzw. empfohlenen Grenzwerte zwischen 100-1100 ng/l /ng/ml/h für PRA (meist jedoch im Bereich zwischen 200-500 ng/l /ng/ml/h) und 14-33 ng/l /mU/l für PRC, bei unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität (Jansen et al., 2008). Zudem fordern manche Autoren zusätzliche Kriterien, wie ein erhöhtes Plasmaaldosteron (Loh et al., 2000; Williams et al., 2006) oder die mehrfache Erhöhung des ARQs (Fardella et al., 2000).

Für sechs der acht Assaykombinationen, mit denen die ARQs der Patienten des Conn-Registers gemessen wurden, konnten in der Literatur veröffentlichte Cut-off-Werte gefunden werden (s. Tabelle 48, Ergebnisse).

Es bestehen jedoch große Unterschiede zwischen den verschiedenen Studien, was zunächst deren Intention betrifft. So ist es Fogari und Oliveri daran gelegen, die Prävalenz von PHA bzw. eines erhöhten ARQs nachzuweisen, während Benchetrit die Möglichkeit des Bestehens des primären Hyperaldosteronismus trotz normalem Plasmakalium darstellen möchte. Den anderen drei Studien geht es hingegen um die Etablierung von Cut-offs, die auf einer Messung der Plasmareninkonzentration (im Vergleich zur PRA) beruhen.

Dementsprechend unterschiedlich ist das jeweilige Patientenkollektiv. Bei der Frage nach der Validität eines ARQs, beruhend auf der Messung von PRC, wurden jeweils die ARQs Gesunder bzw. Hypertoniker mit denjenigen von Patienten mit bekanntem PHA verglichen (Ferrari, Perschel, Trenkel), während in der Studie zum Nachweis des normokaliämischen PHA Patienten mit bekanntem Conn-Syndrom ausgeschlossen wurden (Benchetrit). Obwohl bei 93 noch nicht vordiagnostizierten Patienten der Olivieri-Studie ein erhöhter ARQ festgestellt wurde, ist kein weiterer Bestätigungstest durchgeführt worden. In anderen Studien kam als Bestätigungstest der Kochsalzinfusionstest zur Anwendung.

Zudem handelt es sich bei den meisten Studien um Patienten einer Hochdruckspezialambulanz, während Olivieri auf unselektionierte Hypertoniker in Hausarzt-Praxen zurückgreift. Die Bestimmung des ARQs wurde zum Teil unter strenger Medikamentenpause von bis zu 6 Wochen durchgeführt (Fogari), bei Trenkel erfolgte die Blutentnahme hingegen unter fortgeführter antihypertensiver Therapie.

All dies zeigt die Schwierigkeit eines verlässlichen Vergleichs der Cut-off-Werte verschiedener Assaykombinationen und den Mangel an dringend notwendigen Standards. Bei unseren Patienten handelt es sich jedoch ebenfalls um ein heterogenes Kollektiv, bei dem der hochgradige Verdacht auf primären Hyperaldosteronismus nicht immer ausreichend und vor allem nicht standardisiert bestätigt worden ist.

Legt man die publizierten Grenzwerte an, so lassen sich 86% der ersten ARQs bei Patienten des Conn-Registers beurteilen. Es zeigt sich, dass insgesamt 88% dieser ARQ-Erstmessungen über den

empfohlenen Cut-off-Werten liegen, wobei aufgetrennt nach PRA und PRC 90% bzw. 83% als pathologisch zu werten sind.

Die mit 66,7% bzw. 77,8% geringsten Anteile erhöhter ARQs finden sich hierbei in den Assaykombinationen Nichols/Nichols und DPC/CisBio. Dies sind interessanterweise genau die beiden Assaykombinationen, mit denen bei unseren Patienten im Median die niedrigsten ARQ-Werte gemessen wurden. Es zeigte sich, dass der Median der mittels Nichols/Nichols ermittelten ARQs hochsignifikant unterhalb der mit Adaltis/Nichols sowie DPC/Nichols bestimmten Werte liegt. Die mittels DPC/CisBio gemessenen ARQs sind im Median signifikant niedriger als diejenigen der Assaykombination DPC/Nichols; der Vergleich der ARQs zwischen DPC/CisBio und Adaltis/Nichols zeigt dieselbe Tendenz ($p=0,06$). Dies legt den Gedanken nahe, dass der Cut-off-Wert bei diesen beiden Assaykombinationen eventuell niedriger angesetzt werden müsste als von Perschel (Assaykombination: Nichols/Nichols) bzw. Ferrari (Assaykombination: DPC/CisBio) angenommen.

Der mit 96% höchste Anteil pathologischer ARQs ergab sich hingegen bei Messung mittels DPC/Nichols. In der Gruppe mit der größten Fallzahl ($n=157$) waren 93% der ARQs im pathologischen Bereich.

Im Rahmen unserer Untersuchung lässt sich hiermit darauf hinweisen, dass die in obigen Studien veröffentlichten Cut-off-Werte bei Patienten mit hochgradigem Verdacht auf primären Hyperaldosteronismus in 88% der Fälle zu einer positiven Bewertung des Screeningtests geführt hätten. Die von Perschel und Ferrari angelegten Cut-off-Werte sollten nochmals genauer hinterfragt werden, da sie bei unseren Patienten bei jedem dritten bzw. knapp jedem vierten Patienten zu einem negativen Ergebnis des Screeningtests geführt hätten.

5 Assayunabhängige Einflussfaktoren des ARQ

Die ausgeprägten Unterschiede zwischen den verschiedenen Assays machen eine Analyse der assayunabhängigen Einflussfaktoren lediglich innerhalb der einzelnen Assaykombinationen sinnvoll. Die assayspezifische Gruppeneinteilung führte aber leider, aufgrund acht angewandter Assaykombinationen, zu einer deutlichen Reduzierung der Fallzahlen. Zudem sind Angaben wie BMI und Hypokaliämie zum Testzeitpunkt nicht bei allen Patienten vorhanden, was je nach Fragestellung eine statistische Auswertung mancher Assaykombinationen verunmöglichte.

Es ist noch einmal zu betonen, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Studie mit heterogenem Patientengut ohne standardisierte Diagnosesicherung handelt, so dass die Aussagekraft unserer Resultate bezüglich der Einflussfaktoren auf den ARQ generell als beschränkt anzusehen ist.

5.1 Geschlecht, Alter, BMI

Bei den Patienten des Conn-Registers ist in Zusammenschau der Ergebnisse am ehesten davon auszugehen, dass keine Unterschiede in der Höhe des ARQs zwischen Männern und Frauen bestehen und die signifikanten Unterschiede innerhalb zweier Assaykombinationen lediglich der Individualität der in diesen Gruppen zusammengefassten Patienten zuzuschreiben sind.

Es ergaben sich in unserem Kollektiv des Weiteren keine eindeutigen Unterschiede zwischen den von uns definierten Altersgruppen. Die Ergebnisse der unterschiedlichen Assaykombinationen widersprechen einander und signifikante Unterschiede sind nur in einigen wenigen Fällen ersichtlich. Lediglich eine Tendenz zu niedrigeren ARQs bei Patienten über 64 Jahren im Vergleich zu 55 bis 64-jährigen kann eventuell festgehalten werden.

Unsere Ergebnisse könnten die Vermutung zulassen, dass ein niedrigerer BMI mit einem tendenziell höheren ARQ assoziiert ist. Aufgrund niedriger Fallzahlen, vor allem der Normgewichtigen (BMI <25), teilweise widersprüchlichen Resultaten und fehlender Signifikanz ist die Aussagekraft jedoch als deutlich eingeschränkt zu betrachten. Rossi zeigte in einem Kollektiv von 126 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus, dass kein Zusammenhang zwischen BMI und der Plasmaaldosteronkonzentration oder der Höhe des ARQs besteht (Rossi et al., 2008).

5.2 ARQ und Hypokaliämie

Der Großteil der Patienten mit Conn-Syndrom präsentiert sich normokaliäm. Je nach untersuchtem Patientengut variieren die Angaben diesbezüglich zwischen 60-90% (Gordon et al., 1994; Mulatero et al., 2004; Stowasser et al., 2001). Dass bei den Patienten des Conn-Registers zu knapp zwei Drittel eine Hypokaliämie festgehalten wurde, kann mehrere Gründe haben. Zum einen hat sich die Erkenntnis, dass der primäre Hyperaldosteronismus in seiner normokaliämischen Variante ein häufiges Krankheitsbild ist, erst mit der Einführung des ARQs als Screeningtest ergeben. An Conn-Syndrom dachte man deshalb bisher wohl bevorzugt beim Vorliegen einer Hypokaliämie (Young, 2002). Außerdem kommen bei den meisten normalerweise normokaliämischen Patienten Phasen der Hypokaliämie vor (Kaplan, 2001).

In Bezug auf das Krankheitsbild des primären Hyperaldosteronismus ist das Vorliegen einer Hypokaliämie in zweierlei Hinsicht bedeutsam. Patienten, die unter einer hypokaliämischen Verlaufsform der Erkrankung leiden, weisen höhere Aldosteronwerte auf und zeigen einen schwereren Krankheitsverlauf (Born-Frontsberg et al., 2009) (Reincke, 2003; Schirpenbach and Reincke, 2007). Es wurde gezeigt, dass Aldosteronexzess große Schäden an Herz, Gehirn und den Nieren verursacht (Rocha and Stier, 2001) und Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus im Vergleich zu essentiellen Hypertonikern schwerwiegendere Endorganschäden haben (Rayner et al., 2000).

Zum anderen kann eine Hypokaliämie zum Zeitpunkt der ARQ-Bestimmung ein falsch negatives Resultat des Screenings zur Folge haben und somit das Vorliegen eines primären Hyperaldosteronis-

mus verschleiern (Stowasser, 2001). Ursache hierfür ist eine Senkung der Aldosteron-, sowie eine Förderung der Reninsekretion durch Hypokaliämie (Tanabe et al., 2003).

In unserem Patientenkollektiv wiesen die Patienten, bei denen im Lauf der Krankheitsgeschichte eine Hypokaliämie dokumentiert war, in allen Assaykombinationen im Mittel deutlich höhere ARQ-Werte auf als die normokaliämischen Probanden. In der zahlenmäßig zweitgrößten Gruppe (n=47) ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied. So lässt sich bei den Patienten des Conn-Registers das Vorliegen höherer ARQs bei hypokaliämischer Verlaufsform zumindest tendenziell bestätigen.

Beim Vorliegen einer Hypokaliämie zum Zeitpunkt der Blutentnahme sollte ein niedrigerer ARQ erwartet werden (siehe oben). Diese Annahme wurde bei drei von vier statistisch auswertbaren Assaykombinationen im Mittel erfüllt. Die Unterschiede zwischen den ARQ-Werten der Patienten mit bzw. ohne Hypokaliämie zum Testzeitpunkt waren allerdings nicht signifikant. Außerdem ergab die Auswertung der Gruppe mit der größten Fallzahl (n=61) ein gegenteiliges Ergebnis.

Die Gefahr eines falsch negativen Screenings aufgrund einer nicht ausgeglichenen Hypokaliämie zum Zeitpunkt des Screenings besteht also in unserem Patientenkollektiv nur tendenziell, da keine signifikant niedrigeren Werte nachgewiesen werden konnten. Ursache hierfür könnte die Tatsache sein, dass Patienten mit einer hypokaliämischen Verlaufsform des primären Hyperaldosteronismus im Allgemeinen höhere Aldosteronkonzentrationen aufweisen, so dass trotz Hypokaliämie zum Testzeitpunkt ein relativ hoher ARQ vorliegen kann.

Trotzdem zeigte sich bei unseren Patienten eine Tendenz zu niedrigeren ARQ-Werten bei Hypokaliämie. Zudem sind auch beim normokaliämischen primären Hyperaldosteronismus Phasen der Hypokaliämie möglich, so dass die Empfehlung zur Korrektur der Plasmakaliumkonzentration sicher richtig ist (Funder et al., 2008).

Betrachtet man alle ARQs, also sowohl diejenigen, bei denen zum Testzeitpunkt eine Hypo-, als auch diejenigen, bei denen eine Normokaliämie vorlag, so ließ sich in unserem Kollektiv die erwartete positive Korrelation zwischen Kalium und ARQ nicht nachweisen. Dies mag ebenfalls durch die oben erwähnte Tatsache, dass Patienten mit hypokaliämischer Verlaufsform tendenziell höhere ARQ-Werte aufweisen, zu erklären sein.

5.3 ARQ und Medikation

Vielen antihypertensiven Medikamenten wird ein Einfluss auf die Höhe des ARQs zugeschrieben, wobei Mineralokortikoid-Antagonisten wie Spironolaktone oder Eplerenone sowie Betablockern der größte Effekt zugeschrieben wird (Seifarth et al., 2002). Ein Großteil der Antihypertensiva hat neueren Studien zufolge nur einen geringen Effekt auf den Screeningtest. So kann beispielsweise die Medika-

tion mit α -Blockern, ACE-Hemmern oder Calcium-Antagonisten fortgeführt werden (Diederich et al., 2007; Gallay et al., 2001; Mulatero et al., 2002; Seifarth et al., 2002). Dies ist von praktischer Relevanz, da gerade bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus oft eine schwerwiegende Hypertonie besteht, die ein Absetzen der Medikamente aufgrund potentieller Auslösung hypertensiver Entgleisungen risikoreich macht.

Die Applikation von Mineralokortikoid-Antagonisten kann zu einer zumindest potentiellen Wiederherstellung der Funktion des RAAS führen, und damit die Plasmaninospiegel erhöhen. Zudem verfügt dieses Medikament über einen diuretischen Effekt. Der intravaskuläre Volumen- und Salzverlust geht mit einer gesteigerten Ausschüttung von Renin einher (Sakamoto et al., 1990; Yagi et al., 1994). So kann es unter Therapie mit Mineralokortikoid-Antagonisten zu falsch negativen Screeningergebnissen kommen, weshalb ein Absetzen vier Wochen vor der ARQ-Bestimmung nötig ist.

Betablocker hingegen erhöhen den ARQ, führen zu falsch positiven Resultaten des Screenings und lösen damit die Durchführung unnötiger weiterer diagnostischer Schritte aus. Vermittelt über eine Blockade von β 1-Rezeptoren der Macula densa wird die Reninfreisetzung supprimiert (Holmer et al., 2001). Trotz daraus resultierender niedriger Reninspiegel bleibt der Aldosteronplasmaspiegel unverändert, was für eine von Renin unabhängige, alternative Regulation spricht, beispielsweise über ACTH (Gallay et al., 2001; McKenna et al., 1991). Betablocker müssen deshalb für mindestens eine Woche vor ARQ-Bestimmung pausiert werden.

Wir untersuchten den Einfluss von Betablockern auf die Höhe des ARQs bei Patienten des Conn-Registers, bei gleichzeitiger Pausierung von Mineralokortikoid-Antagonisten für mindestens vier Wochen. Hierbei wurden die ARQs derjenigen Patienten, bei denen kein Betablocker appliziert wurde bzw. dieser mindestens sieben Tage vor Bestimmung abgesetzt wurde, mit denjenigen ohne adäquate Medikamentenpause verglichen.

Aufgrund der seltenen Applikation von Mineralokortikoid-Antagonisten zum Zeitpunkt der ARQ-Erstbestimmung war eine entsprechende Analyse bezüglich dieses Medikaments nicht möglich.

In der Assaykombinationsgruppe mit der größten Fallzahl (n=131) ließ sich der erwartungsgemäß höhere ARQ unter Beta-Blocker-Einnahme signifikant bestätigen. Dass bei den restlichen Assaykombinationen kein signifikant höherer ARQ bei inadäquater Betablocker-Pause vorliegt bzw. in zwei Gruppen sogar ein im Mittel niedrigerer ARQ-Wert, mag an der Besonderheit der Patienten bzw. den relativ niedrigen Fallzahlen der Patienten ohne Betablocker liegen. Außerdem ist nicht auszuschließen, dass manche Patienten zum Zeitpunkt der ARQ-Bestimmung weitere potentiell interferierende Medikamente, wie z.B. Angiotensin II-Rezeptorantagonisten eingenommen haben (Mulatero et al., 2002).

5.4 ARQ und Komorbidität bzw. spätere OP

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus im Vergleich zu essentiellen Hypertonikern ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen wie Schlaganfall, Myokardinfarkt und Vorhofflimmern, sowie hypertensive Endorganschäden aufweisen (Milliez et al., 2005; Rocha and Stier, 2001). Es konnten Korrelationen zwischen der Höhe des Plasmaaldosteronspiegels und linksventrikulärer Hypertrophie (Schunkert et al., 1997), Schlaganfall und Nierenfunktionsstörungen aufgezeigt werden, ebenso wie eine hohe Inzidenz von cardio- und cerebrovaskulären Komplikationen (Born-Frontsberg et al., 2009; Nishimura et al., 1999; Rossi et al., 1996) und Nierenschäden (Reincke et al., 2009) (Grady et al., 1996) bei Patienten mit PHA. Das Risiko für Komplikationen scheint hierbei zumindest teilweise unabhängig von der Höhe des Blutdrucks zu sein (Milliez et al., 2005; Takeda et al., 1995).

Es ist also die Vermutung gerechtfertigt, dass es sich bei Aldosteron um einen unabhängigen Risikofaktor zumindest für die kardiovaskuläre und renale Morbidität handelt (Reincke et al., 2009). Hierbei könnten nicht-klassische Wirkungen des Hormons, wie endotheliale Dysfunktion, reduzierte Gefäßcompliance und prothrombotische Veränderungen der Plasmagerinnung eine Rolle spielen (Blacher et al., 1997; Quinkler and Reincke, 2006).

Wir haben bei Patienten des Conn-Registers untersucht, ob ein hoher erster ARQ mit einem höheren Risiko an Komplikationen einhergeht bzw. ob Patienten mit Komorbiditäten einen höheren ersten ARQ haben als solche ohne bereits aufgetretene Folge- bzw. Begleiterkrankungen. Diesbezüglich ließ sich in unserem Kollektiv kein aussagekräftiger Zusammenhang herstellen.

Aufgrund der sich durch die Auftrennung in verschiedene Assaykombinationsgruppen ergebenden niedrigen Fallzahlen konnten allerdings auch lediglich zwei Untergruppen gebildet werden, eine mit, die andere ohne Komplikationen. Eine Unterteilung der verschiedenen Komplikationen sowie eine genauere Betrachtung der Auswirkung der normo- bzw. hypokaliämischen Verlaufsform auf den ARQ und die Komplikationsrate war deshalb nicht möglich – wenn man die Assaykombinationen berücksichtigt, ergeben sich schlicht zu geringe Fallzahlen. In diesem Zusammenhang ist zu bemerken, daß, ohne Berücksichtigung der zugrundeliegenden Assaykombination, Born-Frontsberg et al. bei Patienten des Conn-Registers mit hypokaliämischer Verlaufsform des PHA einen signifikant höheren Aldosteronspiegel und eine damit einhergehende höhere Komplikationsrate feststellen konnte, vor allem bezüglich kardialen Ereignissen (Born-Frontsberg et al., 2009).

Patienten mit Aldosteron-produzierenden Adenomen leiden im Vergleich zu denjenigen, die von einer bilateralen Hyperplasie betroffen sind, häufiger unter einer hypokaliämischen Verlaufsform mit maligner Hypertonie und schwererem Krankheitsverlauf (Connell, 2002; Mulatero et al., 2004). Adenome sind meist unilaterale solide Tumoren, die mittels einseitiger Adrenalectomie therapiert werden können. Bei Patienten des Conn-Registers, die sich im Lauf ihrer Krankheitsgeschichte einer unilatera-

len Nebennierenentfernung unterzogen haben, ist das Vorliegen dieses Subtyps anzunehmen. Interessant ist also, ob eine später erfolgende OP in Zusammenhang mit der Höhe des ersten ARQs steht.

Man kann sagen, dass Patienten des Conn-Registers, die sich im weiteren Verlauf einer unilateralen Adrenalektomie unterzogen, im Mittel einen höheren ersten ARQ hatten als später nicht chirurgisch therapierte Patienten. Dies zeigte sich mit einer Ausnahme in allen Assaykombinationen, wenn auch nur in zwei Assaykombinationsgruppen ein signifikanter Unterschied nachzuweisen war.

V ZUSAMMENFASSUNG

Der primäre Hyperaldosteronismus wird mittlerweile als häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie angesehen. Geht man von einer Prävalenz von 10% aller Hypertoniker aus, so sind unter Berücksichtigung von 28 Millionen Hypertonikern in Deutschland 2,8 Millionen Menschen von dieser Erkrankung betroffen. Effektive und kostengünstige Therapiemöglichkeiten sind verfügbar. Dem Screening kommt daher eine große Bedeutung zu.

Obwohl die Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotienten als Screeningverfahren heutzutage allgemein anerkannt ist, besteht leider kein einheitliches Vorgehen hinsichtlich der endokrinen Funktionsdiagnostik und der dabei eingesetzten Hormonassays. Ziel dieser Studie war es deshalb, das Vorgehen der verschiedenen Zentren bei der biochemischen Primärdiagnostik und dessen Resultate unter dem Gesichtspunkt der Qualitätssicherung retrospektiv zu vergleichen. Zudem sollten Einflussfaktoren des Screenings dargestellt werden, soweit dies im Rahmen des Studiendesigns möglich ist.

Unsere Studie berücksichtigte diejenigen Patienten des Conn-Registers, bei denen eine biochemische Diagnostik dokumentiert war (n=522). Datenschluss war der 01.06.2006. Die Probanden wurden unter dem hochgradigen Verdacht auf primären Hyperaldosteronismus in fünf deutschen Zentren behandelt, gut die Hälfte von ihnen in München. Der Behandlungsbeginn lag zwischen 1990 und 2006.

Bei den Patienten handelt es sich in 59% der Fälle um Männer, das Durchschnittsalter lag bei 55 ± 13 Jahren. Knapp zwei Drittel der Patienten sind von einer hypokaliämischen Verlaufsform des Conn-Syndroms betroffen.

Die Betrachtung der diagnostischen Strategie ergab, dass der ARQ in 81% der Fälle als erstdiagnostische Maßnahme gewählt wurde. Bei der ersten Bestimmung des ARQs handelte es sich zu 65% um einen einfachen Screeningtest, der in weiteren 28% der Fälle bereits mit einem Bestätigungstest und in 7% gar mit einer biochemischen Differentialdiagnostik kombiniert wurde. Hierbei variierte der Anteil der Bestätigungs- und Differentialdiagnostik mit 8% (Würzburg) -57% (Berlin) bzw. 0% (Bochum, Berlin) -29% (Würzburg) erheblich. Die Bestimmung des ARQs wurde bei der Hälfte der Patienten mindestens einmal wiederholt, wobei die durchschnittliche Anzahl an ARQs pro Patient von $1,36 \pm 0,53$ (Bochum) - $2,98 \pm 1,64$ (Würzburg) reicht. Bei zwei Drittel der Patienten liegt ein Bestätigungstest, bei 33% eine biochemische Differentialdiagnostik, und bei 74% eine Bildgebung mittels CT/MRT vor.

Bei einer Dokumentationslücke von 26% (Betablocker) bzw. 21% (MRA-Antagonisten) und einer Verordnung bei 48% bzw. 11% der Patienten zeigte sich, dass zum Zeitpunkt der Bestimmung bei 41% bzw. 7% aller Patienten keine adäquate Pausierung der Einnahme von Betablockern bzw. MRA-Antagonisten zur Bestimmung des ersten ARQs erfolgte. Lediglich bei 7%, entsprechend 15% der Probanden unter Behandlung mit Betablockern, bzw. 4%, entsprechend 36% der Patienten mit verordneten MRA-Antagonisten, wurden diese Medikamente rechtzeitig abgesetzt. Bei einem Drittel der

Patienten mit dokumentiertem Plasmakaliumwert zum Zeitpunkt der Blutentnahme erfolgte außerdem kein Ausgleich einer bestehenden Hypokaliämie. Sowohl in Bezug auf den Dokumentationsstatus als auch im Hinblick auf die Handhabung dieser Einflussfaktoren lassen sich hierbei Unterschiede zwischen den verschiedenen Zentren feststellen.

Die Bestimmungen des ARQs wurden in acht verschiedenen Laboren mittels acht verschiedener Assaykombinationen durchgeführt, von denen drei auf der Messung von PRA, fünf auf der Messung von PRC beruhen. Hierbei waren je vier verschiedene Aldosteron- und Reninassays beteiligt.

In unserem Patientenkollektiv ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied sowohl zwischen den mit verschiedenen Aldosteron- als auch den mit verschiedenen Reninassays (aufgeteilt nach PRA und PRC) erzielten Werten. Dieser ließ sich bei den ARQs nur zwischen den Assaykombinationen, die PRC messen, wieder finden.

An sechs der acht Assaykombination konnten publizierte Cut-off-Werte angelegt werden. Es zeigte sich, dass nach diesem Kriterium 88% der ARQ-Erstbestimmungen bei Patienten des Conn-Registers als pathologisch zu werten sind. Der Anteil an ARQ-Werten, die über dem empfohlenen Cut-off-Wert lagen, bezifferte sich hierbei je nach Assaykombination zwischen 67% (Nichols/Nichols) und 96% (DPC/Nichols).

Es ließen sich in unserem Kollektiv keine aussagekräftigen Unterschiede in der Höhe des ARQs bezüglich den Geschlechtern, verschiedenen Altersgruppen oder in Abhängigkeit des BMI darstellen.

In fünf von sieben Assaykombinationen hatten Patienten einen höheren mittleren ARQ, falls Beta-blocker nicht adäquat pausiert waren (bei adäquater MRA-Pause).

Patienten mit einer hypokaliämischen Verlaufsform des PHA wiesen in allen Assaykombinationen im Mittel höhere ARQ-Werte auf als normokaliämische. Eine positive Korrelation zwischen Plasmakaliumwert und ARQ war nicht nachzuweisen. Auch hatten diejenigen Patienten, die sich später einer unilateralen Adrenalektomie unterzogen, bei denen also von einem Adenom ausgegangen werden muss, in sieben von acht Assaykombinationen einen höheren ersten ARQ als Patienten ohne OP. Bezüglich Patienten mit bzw. ohne dokumentierter/n Komplikation(en) konnte kein Unterschied in der Höhe des ARQ festhalten werden.

Die Bestimmung des ARQs war im Beobachtungszeitraum in den verschiedenen deutschen Zentren eine häufig durchgeführte primärdiagnostische Maßnahme. Das Screening wurde in den verschiedenen Zentren nicht selten mit Bestätigungs- oder gar differentialdiagnostischen Tests kombiniert.

Es bestehen gravierende Mängel, was die sachgerechte Durchführung der ARQ-Bestimmung, wie die Pausierung von Antihypertensiva und den Ausgleich einer bestehenden Hypokaliämie, betrifft.

Eine große Uneinheitlichkeit der Diagnostik ist gegeben, was die Anwendung einer Vielzahl verschiedener Labormethoden und Assays einschließt. Letzteres ist vor allem deshalb von Relevanz, da sich

die mit verschiedenen Assays erzielten ARQ-Werte unterscheiden und nur eingeschränkt vergleichbar sind. Zudem existieren keine einheitlichen und ausreichend validierten Cut-off-Werte, die eine adäquate Sensitivität und Spezifität des Screeningverfahrens gewährleisten.

Wie zu erwarten war, führt auch bei Patienten des Conn-Registers die Einnahme von Betablockern zu tendenziell höheren ARQ-Werten, was die Gefahr eines falsch positiven Testergebnisses mit sich bringt. Es ließ sich des Weiteren zeigen, dass eine hypokaliämie Verlaufsform ebenso wie das Vorliegen eines Aldosteron-produzierenden Adenoms bei unseren Patienten mit einem vergleichsweise höheren ersten ARQ einhergeht.

Vorliegende Arbeit bekräftigt, dass in der biochemischen Primärdiagnostik des primären Hyperaldosteronismus dringend vereinheitlichte, validierte Richtlinien und Methoden erarbeitet und umgesetzt werden müssen, um betroffene Patienten adäquat diagnostizieren und therapieren zu können.

LITERATURVERZEICHNIS

- Benchetrit, S., Bernheim, J., and Podjarny, E. (2002). Normokalemic hyperaldosteronism in patients with resistant hypertension. *Isr Med Assoc J* 4, 17-20.
- Blacher, J., Amah, G., Girerd, X., Kheder, A., Ben Mais, H., London, G. M., and Safar, M. E. (1997). Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens* 10, 1326-1334.
- Blumenfeld, J. D., and Vaughan, E. D., Jr. (1999). Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *World J Urol* 17, 15-21.
- Born-Frontsberg, E., Reincke, M., Rump, L. C., Hahner, S., Diederich, S., Lorenz, R., Allolio, B., Seufert, J., Schirpenbach, C., Beuschlein, F., *et al.* (2009). Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 94, 1125-1130.
- Cartledge, S., and Lawson, N. (2000). Aldosterone and renin measurements. *Ann Clin Biochem* 37 (Pt 3), 262-278.
- Conn, J. W. (1955). Primary aldosteronism. *J Lab Clin Med* 45, 661-664.
- Connell (2002). Primary aldosteronism. *The Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*, 791-799.
- de Bruin, R. A., Bouhuizen, A., Diederich, S., Perschel, F. H., Boomsma, F., and Deinum, J. (2004). Validation of a new automated renin assay. *Clin Chem* 50, 2111-2116.
- Diederich, S., Bidlingmaier, M., Quinkler, M., and Reincke, M. (2007). [Diagnosis of primary hyperaldosteronism]. *Med Klin (Munich)* 102, 16-21.
- Dluhy, R. G., Greenfield, M., and Williams, G. H. (1977). Effect of simultaneous potassium and saline loading on plasma aldosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 45, 141-146.
- Fardella, C. E., Mosso, L., Gomez-Sanchez, C., Cortes, P., Soto, J., Gomez, L., Pinto, M., Huete, A., Oestreicher, E., Foradori, A., and Montero, J. (2000). Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 85, 1863-1867.
- Ferrari, P., Shaw, S. G., Nicod, J., Saner, E., and Nussberger, J. (2004). Active renin versus plasma renin activity to define aldosterone-to-renin ratio for primary aldosteronism. *J Hypertens* 22, 377-381.
- Fogari, R., Preti, P., Zoppi, A., Rinaldi, A., Fogari, E., and Mugellini, A. (2007). Prevalence of primary aldosteronism among unselected hypertensive patients: a prospective study based on the use of an aldosterone/renin ratio above 25 as a screening test. *Hypertens Res* 30, 111-117.
- Funder, J. W., Carey, R. M., Fardella, C., Gomez-Sanchez, C. E., Mantero, F., Stowasser, M., Young, W. F., Jr., and Montori, V. M. (2008). Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 3266-3281.
- Gallay, B. J., Ahmad, S., Xu, L., Toivola, B., and Davidson, R. C. (2001). Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis* 37, 699-705.
- Ganguly, A. (1998). Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 339, 1828-1834.

- Ganong, W. F. (2001). The Adrenal Medulla and Adrenal Cortex, Regulation of Aldosterone Secretion. *Review of Medical Physiology*, 381-383.
- Gordon, R. D. (2004). The challenge of more robust and reproducible methodology in screening for primary aldosteronism. *J Hypertens* 22, 251-255.
- Gordon, R. D., Stowasser, M., Klemm, S. A., and Tunny, T. J. (1995). Primary aldosteronism--some genetic, morphological, and biochemical aspects of subtypes. *Steroids* 60, 35-41.
- Gordon, R. D., Stowasser, M., Tunny, T. J., Klemm, S. A., and Rutherford, J. C. (1994). High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 21, 315-318.
- Grady, R. W., Kaylor, W. M., Lee, J. C., Bravo, E. L., Gephardt, G. N., and Novick, A. C. (1996). Renal pathology in patients with primary hyperaldosteronism secondary to an adrenal cortical adenoma. *Urology* 48, 369-372.
- Hall, J. E., Granger, J. P., Smith, M. J., Jr., and Premen, A. J. (1984). Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape". *Hypertension* 6, 1183-1192.
- Hartman, D., Sagnella, G. A., Chesters, C. A., and Macgregor, G. A. (2004). Direct renin assay and plasma renin activity assay compared. *Clin Chem* 50, 2159-2161. Epub 2004 Aug 2131.
- Holmer, S. R., Hengstenberg, C., Mayer, B., Engel, S., Lowel, H., Riegger, G. A., and Schunkert, H. (2001). Marked suppression of renin levels by beta-receptor blocker in patients treated with standard heart failure therapy: a potential mechanism of benefit from beta-blockade. *J Intern Med* 249, 167-172.
- Jansen, P. M., Boomsma, F., and van den Meiracker, A. H. (2008). Aldosterone-to-renin ratio as a screening test for primary aldosteronism - The Dutch ARRAT Study. *Neth J Med* 66, 220-228.
- Kaplan, N. M. (2001). Cautions over the current epidemic of primary aldosteronism. *Lancet* 357, 953-954.
- Lamarre-Cliche, M., de Champlain, J., Lacourciere, Y., Poirier, L., Karas, M., and Laroche, P. (2005). Effects of circadian rhythms, posture, and medication on renin-aldosterone interrelations in essential hypertensives. *Am J Hypertens* 18, 56-64.
- Lim, P. O., Rodgers, P., Cardale, K., Watson, A. D., and MacDonald, T. M. (1999). Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary-care population. *Lancet* 353, 40.
- Loh, K. C., Koay, E. S., Khaw, M. C., Emmanuel, S. C., and Young, W. F., Jr. (2000). Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab* 85, 2854-2859.
- Mattsson, C., and Young, W. F., Jr. (2006). Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol* 2, 198-208; quiz, 191 p following 230.
- McKenna, T. J., Sequeira, S. J., Heffernan, A., Chambers, J., and Cunningham, S. (1991). Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 73, 952-957.
- Milliez, P., Girerd, X., Plouin, P. F., Blacher, J., Safar, M. E., and Mourad, J. J. (2005). Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 45, 1243-1248.

- Montori, V. M., Schwartz, G. L., Chapman, A. B., Boerwinkle, E., and Turner, S. T. (2001). Validity of the aldosterone-renin ratio used to screen for primary aldosteronism. *Mayo Clin Proc* 76, 877-882.
- Mulatero, P., Dluhy, R. G., Giacchetti, G., Boscaro, M., Veglio, F., and Stewart, P. M. (2005). Diagnosis of primary aldosteronism: from screening to subtype differentiation. *Trends Endocrinol Metab* 16, 114-119.
- Mulatero, P., Milan, A., Fallo, F., Regolisti, G., Pizzolo, F., Fardella, C., Mosso, L., Marafetti, L., Veglio, F., and Maccario, M. (2006). Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 2618-2623.
- Mulatero, P., Rabbia, F., Milan, A., Paglieri, C., Morello, F., Chiandussi, L., and Veglio, F. (2002). Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 40, 897-902.
- Mulatero, P., Stowasser, M., Loh, K. C., Fardella, C. E., Gordon, R. D., Mosso, L., Gomez-Sanchez, C. E., Veglio, F., and Young, W. F., Jr. (2004). Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 1045-1050.
- Nishimura, M., Uzu, T., Fujii, T., Kuroda, S., Nakamura, S., Inenaga, T., and Kimura, G. (1999). Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 33, 261-266.
- Olivieri, O., Ciacciarelli, A., Signorelli, D., Pizzolo, F., Guarini, P., Pavan, C., Corgnati, A., Falcone, S., Corrocher, R., Micchi, A., *et al.* (2004). Aldosterone to Renin ratio in a primary care setting: the Bussolengo study. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 4221-4226.
- Perschel, F. H., Schemer, R., Seiler, L., Reincke, M., Deinum, J., Maser-Gluth, C., Mechelhoff, D., Tauber, R., and Diederich, S. (2004). Rapid screening test for primary hyperaldosteronism: ratio of plasma aldosterone to renin concentration determined by fully automated chemiluminescence immunoassays. *Clin Chem* 50, 1650-1655.
- Quinkler, M., Lepenies, J., and Diederich, S. (2002). Primary hyperaldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 110, 263-271.
- Quinkler, M., and Reincke, M. (2006). [Modern pharmacological aspects of hyperaldosteronism therapy]. *Internist (Berl)* 47, 953-959.
- Rasmussen, H. (1986). The calcium messenger system (2). *N Engl J Med* 314, 1164-1170.
- Rayner, B. L., Opie, L. H., and Davidson, J. S. (2000). The aldosterone/renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *S Afr Med J* 90, 394-400.
- Reincke, M., Rump, L. C., Quinkler, M., Hahner, S., Diederich, S., Lorenz, R., Seufert, J., Schirpenbach, C., Beuschlein, F., Bidlingmaier, M., *et al.* (2009). Risk factors associated with a low glomerular filtration rate in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 94, 869-875.
- Reincke, M., Seiler, L., Rump, L.C. (2003). Normokaliämischer primärer Hyperaldosteronismus. *Deutsches Ärzteblatt* 100 (4), A184-A190.
- Rocha, R., and Stier, C. T., Jr. (2001). Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissues. *Trends Endocrinol Metab* 12, 308-314.
- Rossi, E., Regolisti, G., Negro, A., Sani, C., Davoli, S., and Perazzoli, F. (2002). High prevalence of primary aldosteronism using postcaptopril plasma aldosterone to renin ratio as a screening test among Italian hypertensives. *Am J Hypertens* 15, 896-902.

- Rossi, G. P., Belfiore, A., Bernini, G., Fabris, B., Caridi, G., Ferri, C., Giacchetti, G., Letizia, C., Maccario, M., Mannelli, M., *et al.* (2008). Body Mass Index Predicts Plasma Aldosterone Concentrations in Overweight-Obese Primary Hypertensive Patients. *J Clin Endocrinol Metab*.
- Rossi, G. P., Sacchetto, A., Visentin, P., Canali, C., Graniero, G. R., Palatini, P., and Pessina, A. C. (1996). Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 27, 1039-1045.
- Sakamoto, H., Ichikawa, S., Sakamaki, T., Nakamura, T., Ono, Z., Takayama, Y., and Murata, K. (1990). Time-related changes in plasma adrenal steroids during treatment with spironolactone in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 3, 533-537.
- Schirpenbach, C., and Reincke, M. (2006). Screening for primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 20, 369-384.
- Schirpenbach, C., and Reincke, M. (2007). Primary aldosteronism: current knowledge and controversies in Conn's syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3, 220-227.
- Schirpenbach, C., Seiler, L., Maser-Gluth, C., Beuschlein, F., Reincke, M., and Bidlingmaier, M. (2006a). Automated chemiluminescence-immunoassay for aldosterone during dynamic testing: comparison to radioimmunoassays with and without extraction steps. *Clin Chem* 52, 1749-1755.
- Schirpenbach, C., Seiler, L., Maser-Gluth, C., Rudiger, F., Nickel, C., Beuschlein, F., and Reincke, M. (2006b). Confirmatory testing in normokalaemic primary aldosteronism: the value of the saline infusion test and urinary aldosterone metabolites. *Eur J Endocrinol* 154, 865-873.
- Schunkert, H., Hense, H. W., Muscholl, M., Luchner, A., Kurzinger, S., Danser, A. H., and Riegger, G. A. (1997). Associations between circulating components of the renin-angiotensin-aldosterone system and left ventricular mass. *Heart* 77, 24-31.
- Schwartz, G. L., Chapman, A. B., Boerwinkle, E., Kisabeth, R. M., and Turner, S. T. (2002). Screening for primary aldosteronism: implications of an increased plasma aldosterone/renin ratio. *Clin Chem* 48, 1919-1923.
- Schwartz, G. L., and Turner, S. T. (2005). Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem* 51, 386-394.
- Seifarth, C., Trenkel, S., Schobel, H., Hahn, E. G., and Hensen, J. (2002). Influence of anti-hypertensive medication on aldosterone and renin concentration in the differential diagnosis of essential hypertension and primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 57, 457-465.
- Seiler, L., and Reincke, M. (2003). [The aldosterone to Renin ratio in secondary hypertension]. *Herz* 28, 686-691.
- Seiler, L., Rump, L. C., Schulte-Monting, J., Slawik, M., Borm, K., Pavenstadt, H., Beuschlein, F., and Reincke, M. (2004). Diagnosis of primary aldosteronism: value of different screening parameters and influence of antihypertensive medication. *Eur J Endocrinol* 150, 329-337.
- Silbernagl, S. (1996/2000). *Lehrbuch der Physiologie*. S. 295, 322.
- Stowasser, M., and Gordon, R. D. (2003). Primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 17, 591-605.
- Stowasser, M., and Gordon, R. D. (2006). Aldosterone assays: an urgent need for improvement. *Clin Chem* 52, 1640-1642.

- Stowasser, M., Gordon, R. D., Rutherford, J. C., Nikwan, N. Z., Daunt, N., and Slater, G. J. (2001). Diagnosis and management of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2, 156-169.
- Stowasser, M., R.D. Gordon (2001). Prevalence and diagnostic workup of primary aldosteronism: new knowledge and new approaches. *Nephrology* 6, 119-126.
- Sywak, M., and Pasięka, J. L. (2002). Long-term follow-up and cost benefit of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism. *Br J Surg* 89, 1587-1593.
- Takeda, R., Matsubara, T., Miyamori, I., Hatakeyama, H., and Morise, T. (1995). Vascular complications in patients with aldosterone producing adenoma in Japan: comparative study with essential hypertension. The Research Committee of Disorders of Adrenal Hormones in Japan. *J Endocrinol Invest* 18, 370-373.
- Tanabe, A., Naruse, M., Takagi, S., Tsuchiya, K., Imaki, T., and Takano, K. (2003). Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 2489-2494.
- Thomas, L. (2000a). Ausgewählte Techniken der Laboratoriumsmedizin, Heterogene Immunoassays. *Labor und Diagnose* 5. *erweiterte Auflage*, 1470-1472.
- Thomas, L. (2000b). Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAA-System). *Labor und Diagnose* 5. *erweiterte Auflage*, 1046.
- Tiu, S. C., Choi, C. H., Shek, C. C., Ng, Y. W., Chan, F. K., Ng, C. M., and Kong, A. P. (2005). The use of aldosterone-renin ratio as a diagnostic test for primary hyperaldosteronism and its test characteristics under different conditions of blood sampling. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 72-78.
- Trenkel, S., Seifarth, C., Schobel, H., Hahn, E. G., and Hensen, J. (2002). Ratio of serum aldosterone to plasma renin concentration in essential hypertension and primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 110, 80-85.
- Unger, N., Lopez Schmidt, I., Pitt, C., Walz, M. K., Philipp, T., Mann, K., and Petersenn, S. (2004). Comparison of active renin concentration and plasma renin activity for the diagnosis of primary hyperaldosteronism in patients with an adrenal mass. *Eur J Endocrinol* 150, 517-523.
- Williams, J. S., and Williams, G. H. (2003). 50th anniversary of aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 2364-2372.
- Williams, J. S., Williams, G. H., Raji, A., Jeunemaitre, X., Brown, N. J., Hopkins, P. N., and Conlin, P. R. (2006). Prevalence of primary hyperaldosteronism in mild to moderate hypertension without hypokalaemia. *J Hum Hypertens* 20, 129-136.
- Wisgerhof, M., Carpenter, P. C., and Brown, R. D. (1978). Increased adrenal sensitivity to angiotensin II in idiopathic hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 47, 938-943.
- Yagi, A., Ichikawa, S., Sakamaki, T., Ono, Z., Sato, K., Nakamura, T., Sakamoto, H., and Murata, K. (1994). Aldosterone response to adrenocorticotrophin and furosemide in primary aldosteronism after prolonged spironolactone treatment. *Eur J Endocrinol* 131, 215-220.
- Young, W. F., Jr. (2002). Primary aldosteronism: management issues. *Ann N Y Acad Sci* 970, 61-76.
- Young, W. F., Jr. (2003). Minireview: primary aldosteronism--changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 144, 2208-2213.

ANHANG

Beispiele der Computermaske zur Datenerfassung

Anhang 1: Angaben bezüglich BMI, Blutdruck und Medikation zu ambulanter Vorstellung bzw. Klinikaufenthalt

new exploration was successfully created.

The screenshot shows a web-based data entry form for a patient named Herr Meistermann Max, born 2002-02-22. The interface includes a navigation menu on the left with options like 'New', 'Edit', 'report', 'Info', and 'Logout'. The main content area displays patient details and physical measurements: Size: 180 cm, Weight: 88 kg, BMI: 27.16. Blood pressure is recorded as RR₁ 180 / 100, RR₂ 175 / 90, and RR₃ 196 / 125. A 'save' button is visible at the bottom left of the form.

CO register

new-U | Anamnesis | Event | Studies | Surgery | Finalize |

centre: Med. Klinik Ziemssenstrasse | new | version: 0 04.08.05 14:57
Herr Meistermann Max 2002-02-22

comment: [text area]

exploration: 2006-06-02
Size: 180 cm Weight: 88 kg BMI: 27.16
RR₁ 180 / 100 RR₂ 175 / 90 RR₃ 196 / 125
Info: [text area]

save

This screenshot shows the same patient record but with the 'medication' section expanded. It lists various drug classes with checkboxes for selection, such as 'IC substitution', 'beta2-receptor agonist', 'statin', and 'other mr antagonist'. It also includes a field for 'Spironolacton (mg/d)' with a value of 0. A 'save' button is located at the bottom left.

CO register

new-U | Anamnesis | Event | Studies | Surgery | Finalize |

centre: Med. Klinik Ziemssenstrasse | new | version: 2 04.08.06 15:03
Herr Meistermann Max 2002-02-22

comment: [text area]

exploration: 2006-06-02

medication:

- IC substitution
- beta2-receptor agonist
- statin
- other mr antagonist
- Spironolacton (mg/d) 0
- Ca antagonist
- alpha1-receptor antagonist
- alpha2-receptor agonist
- ACE-inhibitors
- AT1-receptor blockers
- high-ceiling diuretics
- thiazid diuretics
- amilorid/triamteren
- beta-blockers
- vasodilators
- nitrate

side effects:

- impotence
- libido
- gynikomastia

other/description: [text area]

save

Anhang 2: Dokumentation des Aldosteron-Renin-Quotienten

CO▲▲
register

New
Edit
report
Info
Logout

- conn-register RC 5 -

Angemeldet: faegmV

Med. Klinik
Ziemsenstrasse

| U2006-06-02 | new-U | Anamnesis | **Event** | Studies | Surgery | Finalize |

centre: Med. Klinik Ziemsenstrasse | new | version:3 04.08.06 15:03
Herr **Mustermann Max** 2002-02-22

comment:

exploration: **2006-06-02**

lab (S):

sodium (S)	<input style="width: 80%;" type="text"/>	mmol/l	
potassium (S)	<input style="width: 80%;" type="text"/>	mmol/l	
creatinine (S)	<input style="width: 80%;" type="text"/>	mg/dl	

date of aldo-lab: laboratory:

Aldosterone:

Renin:

Na by aldo (S): mmol/l

K by aldo (S): mmol/l

med paused: beta-blocker: MRA:

processed by guideline:

Info:

Anhang 3: Dokumentation von Funktionstests; Beispiele: oraler Kochsalzbelastungstest und Lasix-Renin-Test

CO▲▲
register

New
Edit
report
Info
Logout

- conn-register RC 5 -

Angemeldet: faegmV

Med. Klinik
Ziemsenstrasse

| U2006-06-02 | new-U | Anamnesis | Event | Studies | Surgery | Finalize |

centre: Med. Klinik Ziemsenstrasse | new | version:13 08.08.06 13:40
Herr **Mustermann Max** 2002-02-22

comment:

oral salt loading test
3 x 2g p.o. NaCl with every meal for 3 days; for quality: urinary sodium every day >250mmol/d, electrolyte controls (potassium normal), ; on day 3 24h urinary sodium and aldosterone

date of first measurement: laboratory:

med paused: beta-blocker: MRA:

24h Na urine, 3. day: mmol/d

24h aldosterone, 3. day:

if 18-aldosterone glucuronide, doc in description /

source:

processed by guideline:

description:

[next page](#)

- [New](#)
- [Edit](#)
- [report](#)
- [info](#)
- [Logout](#)

- conn-register RC 5 -
 Angemeldet: faegmV
 Med. Klinik
 Ziemsenstrasse

centre Med. Klinik Ziemsenstrasse | new | version:13.08.06 13:40
 Herr **Mustermann Max** 2002-02-22

comment

--- choose a study --- --- choose a test ---

Lasix-Renin-Orthostase-Test

2h supine position, then first take of aldosterone and renin, application of 40mg furosemide (Lasix), 2h upright position, then blood is taken for aldosterone and renin; analysis for cortisol is optional at both points of time.

date of first measurement: laboratory:

med paused beta-blocker: MRA:

	0h	2h after furosemide	
Renin	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="not yet"/>
Aldosteron	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="not yet"/>
Cortisol	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="not yet"/>
source:	<input type="text" value="not yet"/>		
processed by guideline:	<input type="text" value="not yet"/>		

description:

[next page](#)

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt zunächst einmal meinem Doktorvater, Herr Prof. Dr. med. Martin Reincke, der so freundlich war, mir dieses Thema zu überlassen und mir damit sowohl die Endokrinologie und die Labormedizin als auch das wissenschaftliche Arbeiten in der Medizin näher brachte. Außerdem fand ich in ihm einen stets mit Rat und Tat zur Seite stehenden Ansprechpartner, bei größeren und kleineren Problemen.

Ganz besonders herzlich möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. med. Martin Bidlingmaier bedanken, dessen kompetenter Ratschlag mir die Durchführung dieser Arbeit erst ermöglichte. Er war stets bereit, mit mir Grundsätzliches und auch Details zu diskutieren, und hat mir damit eine unermessliche Hilfestellung geleistet. Die Treffen mit ihm fanden darüber hinaus stets in kollegialer und gemüthlicher Atmosphäre statt.

Der gesamten Arbeitsgruppe des Conn-Registers in München möchte ich danken für ausdauernde konstruktive Kritik und Auseinandersetzung sowie praktische Hilfestellung, insbesondere Prof. Reincke, Prof. Beuschlein und Dr. med. Caroline Schirpenbach. Natürlich möchte ich mich ebenfalls bei den Beteiligten aus allen anderen deutschen Zentren herzlich bedanken, ohne deren Mitwirkung dieses Projekt gar nicht möglich gewesen wäre.

Großer Dank gebührt auch Herrn Dr. med. Stephan Endres und seinem Team, sowie Dr. Samantha Caton und Lothar Spangler, die mir bei der Datenverarbeitung und statistischen Auswertung eine sehr große Hilfe waren.

Vielen Dank an meine Mitdoktoranden, vor allem natürlich an die Münchener Felix Segmiller und Carolina Klempau, für die kollegiale Zusammenarbeit und den hilfreichen Austausch. Es hat Spaß gemacht, mit Ihnen gemeinsam diese Aufgabe anzugehen.

Mein Dank gilt außerdem dem Team im endokrinologischen Labor, Rita Schwaiger, Brigitte Mauracher, Juliane Ramisch, Sarina Meurer und Dr. Jenny Manolopoulou, die mir neben kompetenter Hilfestellung bei labormethodischen Fragen eine nette und freundschaftliche Arbeitsatmosphäre boten.

Außerdem möchte ich mich auch bei allen Mitarbeitern der assoziierten Labore der anderen deutschen Zentren für Ihre geduldigen und ausdauernden Nachforschungen sowie Ihre Hilfsbereitschaft bedanken.

Ganz besonders herzlicher Dank gilt meiner Familie, meinen Eltern und meiner Oma, die mir Studium und Promotion ermöglicht haben und denen ich deshalb diese Arbeit widmen möchte.