

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

Diagnostik und Komorbiditäten des primären Hyperaldosteronismus

Kumulative Habilitationsschrift

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Dr. med. Evelyn Marlene Asbach
aus Erlangen

2023

Inhalt:

1. Hintergrund, Einleitung und Zielsetzung	3
2. Ergebnisse und Diskussion der eigenen Arbeiten	
2.1 Glukosehomöostase bei PA	6
2.2 Calcium-Phosphat-Stoffwechsel bei PA	8
2.3 Diagnostik des PA	12
2.4 Prävalenz in der Primärversorgung	14
3. Schlussfolgerung und Ausblick	15
4. Literaturverzeichnis	18
5. Abkürzungsverzeichnis	23
6. Publikationsverzeichnis	24
7. Danksagung	31

1. Hintergrund, Einleitung und Zielsetzung

Der primäre Hyperaldosteronismus (PA), der erstmalig 1955 von Jerome Conn beschrieben wurde, stellt die häufigste Ursache einer sekundären arteriellen Hypertonie dar [1, 2]. Er wird hervorgerufen durch eine inadäquat hohe Aldosteronsekretion mit folglich niedrigem Plasma-Renin und erhöhtem Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ).

Die 2 häufigsten Subtypen stellen das unilaterale Adenom (APA, ca. 2/3 der Fälle), welches mittels unilateraler Adrenalektomie (ADX) therapiert wird, sowie die häufigere bilaterale adrenale Hyperplasie (BAH, ca. 2/3 der Fälle), bei welcher eine lebenslange Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA)-Therapie durchgeführt wird, dar [1]. Seltene Ursachen stellen die unilateralen Aldosteron-produzierenden Karzinome sowie die durch Keimbahnmutationen verursachten familiären Formen (familiärer Hyperaldosteronismus I–IV) dar. Es kommt nach der ADX bei 93 % der Patienten zu einer biochemischen Remission [3]. Aufgrund der durch den langjährigen Hypertonus und Aldosteronexzess induzierten Vaskulopathie sind die meisten Patienten nach der Adrenalektomie weiterhin hypertensiv, jedoch kann die antihypertensive Therapie in den meisten Fällen reduziert werden.

Das Conn-Syndrom ist mit einer Fülle an kardiovaskulären, metabolischen, renalen und psychopathologischen Komorbiditäten vergesellschaftet, sowohl durch blutdruckabhängige als auch -unabhängige Mechanismen [4-10]. Es ist bekannt, dass sich durch eine frühe Erkennung und Therapie des Krankheitsbildes diese Komplikationen auf das Level von essentiellen Hypertonikern (EH) absenken lassen [11]. Dies konnte kürzlich in einer Meta-Analyse bestätigt werden: 5 und 7 Jahre nach Einleitung der spezifischen Therapie fiel die Mortalität unter das Level von EH. Dieser Effekt war noch ausgeprägter bei APA Patienten nach ADX [12]. Hundemer et al. beschrieben, dass medikamentös behandelte PA Patienten ein höheres kardiovaskuläres Risiko aufwiesen als adrenaletomierte Patienten, trotz ähnlichen Blutdruckwerten [13]. Jedoch wiesen die Patienten mit ausreichender medikamentöser Reninstimulation ein ähnliches Risiko auf wie die operierten Patienten. Dieselbe Arbeitsgruppe zeigt in einer anderen Arbeit, dass das erhöhte Risiko für Vorhofflimmern bei medikamentös behandelten Conn-Patienten mit einer Reninsuppression verbunden war [14]. Dies verdeutlicht die Wichtigkeit einer ausreichenden Dosierung der MRA mit dem Ziel einer Normalisierung des Blutdrucks, einer Normokaliämie sowie einer Normalisierung des Renins. Es vergehen nach Bekanntwerden eines arteriellen Hypertonus aber leider immer noch mehrere Jahre, bis ein PA diagnostiziert wird [15].

Speziell die Auswirkung des Aldosteronexzesses auf das metabolische Syndrom und die mögliche Modulation durch eine operative oder pharmakologische Intervention könnten relevante klinische Konsequenzen haben. Die Rolle des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) in der Pathogenese des gestörten Glukose- und Lipidmetabolismus ist nur

teilweise verstanden [9, 16-18]. Die Abnormalitäten im Glukose Metabolismus der PA-Patienten scheinen multifaktoriell zu sein: die Effekte könnten durch die Auswirkung der Hypokaliämie auf die Insulinsensitivität und -sekretion und durch den Aldosteroneffekt auf die pankreatischen β -Zellen (β -Zell Dysfunktion) oder aber das Insulinrezeptor Signaling im Fettgewebe und Hepatozyten (Insulinresistenz) verursacht sein [9, 19-21]. Die exakten Mechanismen dieser metabolischen Störungen bleiben unklar und die Literatur zeigt diskrepante Ergebnisse [22-24]. Da der Diabetes mellitus einen Hauptrisikofaktor für die erhöhte Mortalität beim PA darstellt, ist es essentiell, die Interaktion zwischen dem Aldosteronexzess und dem gestörten Glukosemetabolismus zu untersuchen [11].

Auch die Rolle des Parathormons (PTH) und sein Einfluss auf die Aldosteronsekretion als auch der Effekt eines Aldosteronexzesses auf die Calcium-Phosphat-Homöostase sind noch nicht abschließend geklärt. Die Literatur spricht für eine bidirektionale Interaktion zwischen den beiden Hormonsystemen [25-27]. Erhöhte PTH Spiegel konnten bei PA Patienten festgestellt werden, möglicherweise getriggert durch Aldosteron-induzierte tubuläre Calcium- und Magnesium-Verluste [28-31]. Nach der Therapie kommt es zu einem Abfall der PTH Werte [28-30]. Bei Patienten mit primären Hyperparathyreoidismus sind die Aldosteronwerte erhöht und korrelieren mit den PTH Konzentrationen [32, 33]. Die meisten dieser Patienten entwickeln einen arteriellen Hypertonus und haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [34, 35]. Nach der Parathyreoidektomie kommt es zu einem Abfall sowohl des Blutdrucks als auch der Aldosteronwerte, die kardiovaskuläre Morbidität reduziert sich. Unterschiedliche Fallberichte weisen auf eine Koinzidenz zwischen einem PA und einem primären Hyperparathyreoidismus hin [36-38]. Die Koinzidenz erhöhter PTH Level und der vorhandene Aldosteronexzess könnten das individuelle kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Das Deutsche Conn-Register - Else Kröner-Fresenius Conn-Register wurde 2008 gegründet [11]. Es dokumentiert Diagnose, Therapie und Outcome der PA-Patienten in Deutschland. Damit können Fragestellungen in einem großen Patientenkollektiv untersucht werden. Um die Patienten an die richtige Diagnose heranzuführen, besteht die Diagnostik aus 3 Schritten, wie in den Endocrine Society Leitlinien festgelegt: dem Screeningtest mittels ARQ, dem Bestätigungstest sowie der Differentialdiagnostik [1, 39]. Die Patienten sollten ohne antihypertensive Medikation untersucht werden, wenn immer dies möglich ist: dabei sollten β -Blocker, zentrale α -2 Agonisten, ACE-Hemmer, Angiotensin Rezeptor Blocker und Diuretika für mindestens 1 Woche abgesetzt werden, MRA für mindestens 4 Wochen. Wenn eine antihypertensive Medikation notwendig ist, sollten vorzugsweise der Calcium-Antagonist Verapamil und der α -Adrenozeptor-Antagonist Doxazosin eingesetzt werden. Mit steigendem Alter nimmt die Rate an Inzidentalomen zu, sodass zur Subtyppdifferenzierung die Durchführung einer bilateralen Nebennierenvenenkatheterisierung empfohlen wird. Es erfolgt zusätzlich eine

Schnittbildgebung u.a. zum Ausschluss des seltenen Nebennierenkarzinoms. Die Details des Nebennieren-Venen-Katheter-Protokolls (sequenzielle vs. simultane Abnahme oder Cosyntropin-stimulierte vs. unstimulierte Abnahme) unterscheiden sich zentrumsspezifisch [40]. Im Münchner Zentrum werden beide Nebennierenvenen simultan unter Durchleuchtung katheterisiert und die Katheterlage durch eine Cortisol-Schnellmessung überprüft [41]. Im Anschluss erfolgt die beidseitige Blutentnahme zur Messung von Aldosteron und Cortisol im Nebennierenvenenblut. Der Vergleich der Gradienten zwischen rechter und linker Nebenniere erlaubt die Diagnose einer unilateralen oder bilateralen Erkrankung. Im deutschen Conn-Register wird ein Selektivitätsindex von ≥ 2 und ein Lateralisationsindex von ≥ 4 für die Diagnose eines unilateralen Aldosteronexzesses gefordert [42]. Die Nebennierenvenenkatheterisierung stellt jedoch eine invasive und damit (wenn auch sehr selten) potenziell nebenwirkungsbehaftete diagnostische Maßnahme dar, die eine hohe Expertise verlangt und damit nicht breit verfügbar ist. Der Nebennierenvenenkatheter wird inzwischen flächendeckend in mehr als 10 Zentren in Deutschland angeboten [40]. Um den Nebennierenvenenkatheter zu umgehen, wurden Versuche unternommen, um Alternativen zu erstellen, z.B. Flow Charts oder Vorhersagescores [43, 44]. Eine italienische Arbeitsgruppe konnte einen Flow-Chart und Score mit Parametern (Geschlecht, Antihypertensiva, Kalium, Endorganschäden, Renin, Aldosteron) erstellen, mit dem 22.8 % aller Bestätigungstests umgangen werden konnten [45].

Das Conn-Syndrom galt früher als Rarität mit einer Prävalenz von < 1 % aller Hypertoniker, und wurde meist nur diagnostiziert bei Patienten mit einer spontanen Hypokaliämie und schwerem Hypertonus. Die letzten intensiven Jahre der Forschung haben jedoch gezeigt, dass der PA meist nicht mit einer Hypokaliämie vergesellschaftet ist und in bis zu 5.8 % aller unselektionierten Hypertoniker in der Primärversorgung vorkommt, 6-12 % aller Hypertonikern in Spezialambulanzen und bei bis zu 30 % aller resistenten Hypertoniker [1]. Bei aktuell etwa 44 Millionen Hypertonikern in Deutschland ist von etwa 2 Millionen Patienten mit Conn-Syndrom auszugehen, der größte Teil von ihnen undiagnostiziert [40]. Durch den breiten Einsatz der sensitiven Screening Methode ARQ in den letzten Jahrzehnten hat das Bewusstsein für den PA in der Primärversorgung zugenommen [46]. Weil das Screening nicht universell eingesetzt wird, bleibt der PA jedoch weiterhin eine unterdiagnostizierte und damit unbehandelte Erkrankung [47].

Ziel dieser Habilitationsarbeit war es, metabolische Auswirkungen des Aldosteronexzesses, insbesondere hinsichtlich des Glukosemetabolismus und des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels, zu untersuchen. Außerdem sollten diagnostische Scores untersucht sowie die Prävalenz in der Primärversorgung charakterisiert werden.

2. Ergebnisse und Diskussion der eigenen Arbeiten

2.1 Glukosehomöostase bei PA

Folgende Publikation wurde hier zusammengefasst:

Fischer E*, Adolf C*, Pallauf A, Then C, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Seissler J, Reincke M. Aldosterone excess impairs first phase insulin secretion in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;98(6):2513-20 [39]

**geteilte Erstautorenschaft*

Verschiedene retrospektive Studien zeigten eine höhere Prävalenz eines Diabetes mellitus Typ 2 bei PA Patienten im Vergleich zu gematchten Kontrollpatienten mit EH [6, 22]. Dies könnte unter anderem zu der erhöhten kardiovaskulären Morbidität und auch Mortalität beitragen.

Um die Insulinsensitivität und β -Zellfunktion in einer Kohorte von PA-Patienten mit uni- und bilateraler Erkrankung näher zu charakterisieren, sollte in der folgenden Studie der Glukose Metabolismus mittels eines Panels an verschiedenen Belastungstests untersucht werden [39]. Wir untersuchten hierzu die Insulin Sensitivität und β -Zellfunktion in einer Kohorte von Conn-Patienten mittels oralem Glukosetoleranztest (OGTT), intravenösem Glukosetoleranztest (IVGTT), hyperinsulinämischem euglykämischem Glukose Clamp Test und Arginin Test. Um das metabolische Outcome zu analysieren, wurden prospektive Follow-Up-Untersuchungen in einer Subgruppe von Patienten vor und nach ADX durchgeführt.

22 konsekutive Patienten mit APA und BAH wurden über das Münchner Zentrum des Deutschen Conn-Registers rekrutiert. Die Kontrollgruppe der Patienten mit EH (n = 11) mit gematchtem Alter und BMI wurden über unter Hypertonie-Sprechstunde rekrutiert. Eine normotensive Kohorte (n = 11) diente als weitere Kontrollgruppe.

In der Baseline-Untersuchung war bei den PA-Patienten die erste Phase der Insulinreaktion im IVGTT signifikant reduziert im Vergleich zu Normalkontrollen (36.0 [24.0;58.7] vs. 90.1 [52.6;143.8] μ U/mL, p = 0.031) und nichtsignifikant niedriger im Vergleich zu EH-Patienten (53.2 [30.8; 73.3] μ U/mL, p = 0.123) (s. Abbildung 1). Der Arginintest zeigte keine Unterschiede zwischen den Patienten mit PA und den Patienten mit EH.

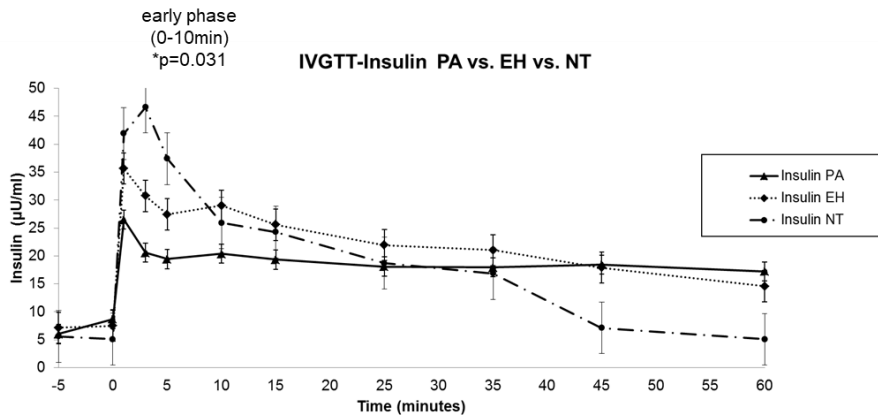


Abbildung 1: Insulinsekretion im Rahmen des IVGTT bei 22 Patienten mit PA, 11 Patienten mit EH und 11 normotensiven Kontrollen. Für die Darstellung wurden die Mittelwerte \pm Standardabweichung verwendet. Signifikante Unterschiede wurden mittels * gekennzeichnet. (aus Fischer E et al. [39])

Die Tests wurden 6 Monate nach unilateraler ADX bei 9 konsekutiven APA-Patienten wiederholt. Es kam wie erwartet zu einer signifikanten Verbesserung des systolischen Blutdrucks (153 mmHg vs. 131 mmHg, $p = 0.021$). Ebenso normalisierten sich der ARQ und das Serumkalium bei allen Patienten. Die Nüchternblutglukose im Plasma, HbA1c und HOMA-IR waren unverändert, ebenso wie der BMI (26.9 [25.5; 37.6] vs. 27.5 [25.1; 35.6] kg/m², $p = 0.401$). Die erste Phase der Insulinsekretion war jedoch bei der Follow-Up Untersuchung signifikant gesteigert (von 36.0 [25.5; 58.7] auf 48.5 [40.4; 95.2] μ U/mL, $p = 0.038$, $n = 9$) (s. Abbildung 2). Die Insulinsensitivität und die Ergebnisse des Arginintests änderten sich nicht nach der Operation.

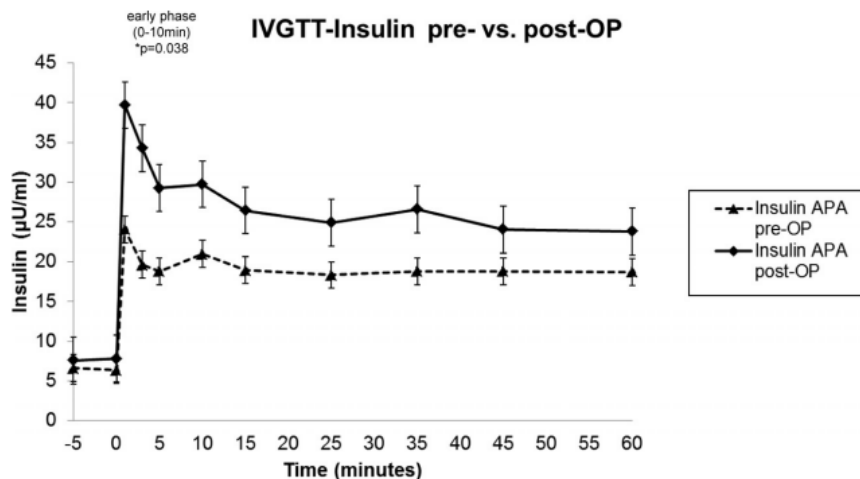


Abbildung 2: Insulinsekretion im Rahmen des IVGTT bei 9 Patienten mit PA vor und nach ADX. Für die Darstellung wurden die Mittelwerte \pm Standardabweichung verwendet. Signifikante Unterschiede wurden mittels * gekennzeichnet. (aus Fischer E et al. [39])

Dies lässt einen direkten negativen Effekt von Aldosteron auf die β -Zellfunktion und damit auf die Insulinsekretion vermuten, am ehesten durch Auswirkungen auf die Glukose-vermittelte

Signaltransduktion. Nach der ADX kommt es zu einer signifikanten Verbesserung der Glukose-induzierten frühen Phase der Insulin Sekretion. Da der intravenöse Arginintest stabile Befunde zeigte erscheint eine Betazell-dysfunktion aufgrund eines Verlusts an Betazellen unwahrscheinlich.

2.2 Calcium-Phosphat-Stoffwechsel bei PA

Die folgenden Publikationen wurden hier zusammengefasst:

Asbach E, Bekeran M, König A, Lang K, Hanslik G, Treitl M, Ladurner R, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Quinkler M, Reincke M. Primary and Secondary Hyperparathyroidism in Patients with Primary Aldosteronism - Findings From the German Conn's Registry. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2020 Apr;128(4):246-254 [48]

Fischer E*, Hannemann A*, Rettig R, Lieb W, Nauck M, Pallauf A, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Wallaschofski H, Reincke M. A high aldosterone to renin ratio is associated with high serum parathyroid hormone concentrations in the general population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar;99(3):965-71 [49]

**geteilte Erstautorenschaft*

Es bestehen schon lange Hinweise für eine Assoziation zwischen dem RAAS und dem Calciumstoffwechsel. Unser Ziel war es, eine Fallsuche eines primären und sekundären Hyperparathyreoidismus im deutschen Conn-Register durchzuführen. Außerdem sollten die Veränderungen im des Calciums, Phosphats, PTH und 25-Hydroxyvitamin D (25-OH-Vitamin D) nach der Therapie des PA untersucht werden [48]. Schließlich sollte in einer populationsbasierten Studie an 3105 Teilnehmern der Study of Health in Pomerania (SHIP-Studie) der Zusammenhang zwischen ARQ und PTH untersucht werden.

Eine Kohorte von 503 PA-Patienten des Deutschen Conn-Registers aus den Zentren aus München (n = 313), Berlin (n = 114), und Würzburg (n = 76), welche zwischen 1995 und 2014 diagnostiziert wurden, wurde eingeschlossen und auf das Vorhandensein eines Hyperparathyreoidismus untersucht. 6 der 503 PA Patienten (1.2 %) des Deutschen Conn-Registers hatten die Diagnose eines primären Hyperparathyreoidismus.

Bei 141 konsekutiven neu diagnostizierten Patienten erfolgte routinemäßig eine Bestimmung des intakten PTH (iPTH), Serum Calciums und Serum Phosphats bei Diagnosestellung. Die Prävalenz eines primären Hyperparathyreoidismus war 2.1 % (3 von 141 Patienten) während 54.6 % einen sekundären Hyperparathyreoidismus aufwiesen (77 von 141 Patienten). Patienten mit einem sekundären Hyperparathyreoidismus hatten einen ausgeprägteren Phänotyp (signifikant höhere Plasma Aldosteron (PAC) (p = 0.003) und niedrigere Serum Kalium Werte

($p = 0.002$), mehr antihypertensive Medikamente ($p = 0.025$) verglichen zu Patienten mit normalen iPTH Werten. Die Patienten hatten einen außerdem einen Trend hin zu mehr kardiovaskulären Komorbiditäten.

Bei 125 dieser 141 Patienten (89 %) erfolgte eine Subtyppdifferenzierung mittels Nebennierenvenenkatheter (70 APA, 55 BAH). APA Patienten hatten signifikant höhere iPTH Werte im Vergleich zu den BAH Patienten ($p = 0.007$). Bei APA hatten 1.4 % einen primären und 68.6 % einen sekundären Hyperparathyreoidismus, bei den BAH Patienten hatten 1.8 % einen primären und 40.0 % einen sekundären Hyperparathyreoidismus ($p = 0.006$). Von den 70 adrenalectomierten APA Patienten erfolgte bei 33 Patienten eine Follow-up Untersuchung nach 12 Monaten. Die ADX führte wie erwartet zu einer Besserung des Blutdrucks und Normalisierung der PAC- und Kaliumwerte. Zusätzlich kam es zu einem signifikanten Abfall der iPTH Werte ($p = 0.001$, s. Abbildung 3b) und einem signifikanten Anstieg der Serum Calcium Werte ($p = 0.001$, s. Abbildung 3a). Die 25-OH Vitamin D Werte blieben stabil, was daraufhin deutet, dass der Vitamin D Mangel keine Ursache für den sekundären Hyperparathyreoidismus darstellt.

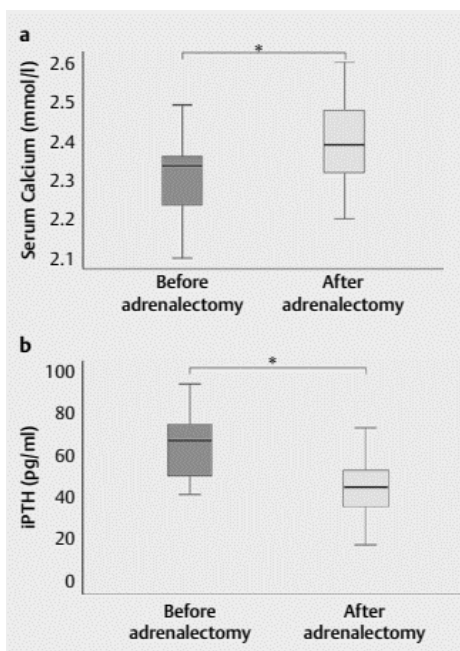


Abbildung 3: a Serum Calcium Werte (mmol/l) von 33 APA Patienten vor und 1 Jahr nach ADX. b iPTH Werte (pg/ml) von 33 APA Patienten vor und 1 Jahr nach ADX. Signifikante Unterschiede wurden mittels * gekennzeichnet. (aus Asbach E., et al. [48])

Die Analyse der 24 h-Sammelurin Proben von 33 operierten APA zeigten postoperativ einen signifikanten Abfall der Urin Calcium-Exkretion ($p = 0.003$, s. Abbildung 4).

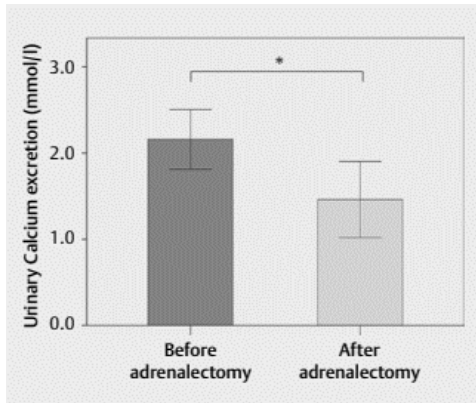


Abbildung 4: Calcium Ausscheidung im Urin bei 33 patients mit APA vor und 1 Jahr nach ADX. Signifikante Unterschiede wurden mittels * gekennzeichnet. (aus Asbach E., et al. [48])

27 der 55 BAH Patienten hatten eine Follow-up Untersuchung 12 Monate nach Initiierung der MRA-Therapie. Hier zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie bei den operierten Patienten (s. Abbildung 5).

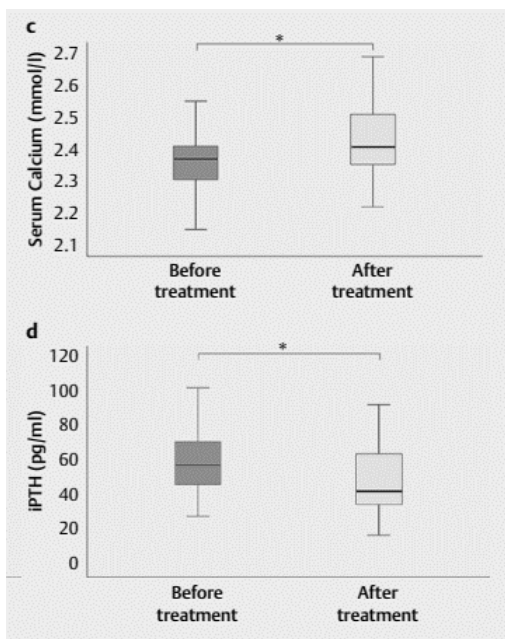


Abbildung 5: c Total Serum Calcium Werte (mmol/l) von 27 BAH Patienten vor und 1 Jahr nach Einleitung der MRA-Therapie. b iPTH Werte (pg/ml) von 27 BAH Patienten vor und 1 Jahr nach Einleitung der MRA-Therapie. Signifikante Unterschiede wurden mittels * gekennzeichnet. (aus Asbach E., et al. [48])

Diese Daten zeigen eine Prävalenz des primären Hyperparathyreoidismus von 1–2 % und eines sekundären Hyperparathyreoidismus von 55 % bei PA Patienten. Der Hyperparathyreoidismus ist häufiger bei schwereren Formen des PA. Die chirurgische oder medikamentöse Therapie des PA mildert den sekundären Hyperparathyreoidismus.

In einer weiteren Studie sollte die Assoziation der PAC, der Plasma Renin Konzentration (PRC), oder des ARQ mit Serum PTH Konzentrationen in der Bevölkerung von Nordost Deutschland untersucht werden [49]. Dafür wurden 3105 Personen (25–88 Jahre alt) aus der ersten 5-Jahres Follow-Up Untersuchung der SHIP-Studie ausgewählt. Die Assoziation von PAC, PRC, oder ARQ mit den Serum PTH Konzentrationen wurde mittels multivariabler linearer Regressionsanalyse untersucht. Im Anschluss wurde die adjustierte mittlere Serum PTH Konzentration bezüglich der PAC, PRC, und ARQ Kategorien berechnet ($\geq 90.$ und $< 90.$ geschlechtsspezifische Perzentile und geschlechtsspezifische Quartile). Die Modelle wurden adjustiert für Alter, Geschlecht, glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Serum 25-OH Vitamin D, Bauchumfang, BMI, Hypertonus, Diabetes mellitus, Lebererkrankung, und Einnahme von Medikamenten welche das RAAS oder den Knochenstoffwechsel beeinflussen. Es zeigten sich keine Assoziationen zwischen PAC oder PRC und PTH Konzentration. Jedoch zeigten die adjustierte lineare Regressionsanalyse und ANOVA höhere PTH Konzentrationen bei Personen mit $\geq 90.$ ARQ Perzentile als bei Personen mit einem kleinerem ARQ.

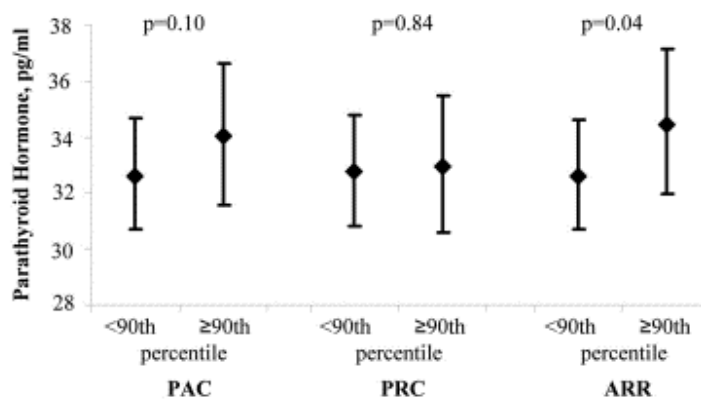


Abbildung 6: Adjustierte mittlere Serum PTH Konzentrationen mit 95 % Konfidenz Intervall hinsichtlich PAC, PRC, oder dem ARQ $\geq 90.$ Perzentile oder $< 90.$ Perzentile bei 3105 SHIP-1 Teilnehmern. (aus Fischer E., et al. [49])

Eine signifikante aber nichtlineare Assoziation wurde zwischen dem ARQ und der Serum PTH Konzentration detektiert. Personen mit einem ARQ $\geq 90.$ Perzentile hatten signifikant höhere Serum PTH Konzentrationen als Personen mit einem ARQ $< 90.$ Perzentile.

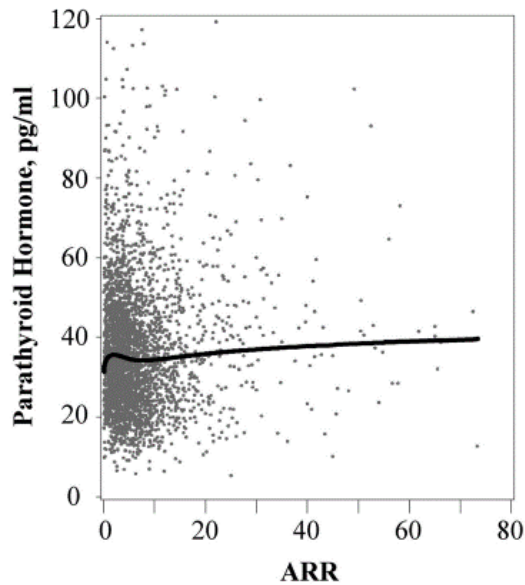


Abbildung 7: Assoziation zwischen Plasma ARQ und Serum PTH Konzentration. (aus Fischer E., et al. [49])

Ein hoher ARQ ist mit hohen Serum PTH Konzentrationen in der Allgemeinbevölkerung assoziiert. Dies erhärtet die Evidenz für eine Beziehung zwischen dem RAAS und PTH.

2.3 Diagnostik des PA

Folgende Publikation wurde hier zusammengefasst:

Riester A*, **Fischer E***, Degenhart C, Reiser MF, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Reincke M, Quinkler M. Age below 40 or a recently proposed clinical prediction score cannot bypass adrenal venous sampling in primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jun;99(6):E1035-9 [50]

**geteilte Erstautorenschaft*

Da die Nebennierenvenenkatheterisierung eine limitierte Verfügbarkeit, eine mangelnde Standardisierung sowie eine hohe Invasivität aufweist, wurden zahlreiche Versuche unternommen, diesen diagnostischen Schritt zu umgehen [51]. Unter anderem wurden klinische Vorhersagescores entwickelt, um eine einseitige Erkrankung ohne Nebennierenvenenkatheterisierung zu diagnostizieren. Eine Arbeit von Küpers et al. schlug einen Vorhersagescore vor, um einen unilateralen PA zu diagnostizieren [52]. Hierbei sollte ein Nebennierenvenenkatheter vermeidbar sein in der Entscheidung zur ADX bei Patienten mit einem typischen Adenom in der Bildgebung (3 Punkte) wenn sie ein Serum Kalium <3.5 mmol/l (2 Punkte) oder eine GFR von ≥ 100 mL/min/1.73 m² aufwiesen (2 Punkte bei GFR ≥ 100 , 1 Punkt, wenn GFR 80-100, 0 Punkte, wenn GFR < 80 mL/min/1.73 m²). Die Autoren demonstrierten in ihrer Kohorte, dass ein Score von mindestens 5 Punkten eine Spezifität von

100 % hatte um das Ergebnis des Nebennierenvenenkatheters vorherzusagen [52]. Die Mayo Klinik postulierte, dass bei Patienten < 40 Jahre und einem klar sichtbaren unilateralen Adenom in der Bildgebung ein Nebennierenvenenkatheter nicht notwendig sei [53].

An 194 Patienten aus dem Münchner und Berliner Zentrum des deutschen Conn-Registers wurden die 2 bereits bekannten Scores untersucht: 1) der klinische Vorhersagescore von Küpers et al. welcher Bildgebung, Serum Kalium, und GFR umfasst [52] sowie 2) die von der Mayo Klinik postulierte Kombination eines sichtbaren unilateralen Adenoma in der Bildgebung und Alter < 40 Jahre [53]. 130 Patienten (67 %) hatten einen unilateralen PA laut Nebennierenvenenkatheter. Diese Patienten wiesen eine signifikant niedrigere GFR auf verglichen zu Patienten mit einer bilateralen Erkrankung ($p < 0.05$). Die Kohorten unterschieden sich signifikant hinsichtlich der Kaliumsubstitution, Serum Kalium, Baseline und Post-Kochsalzbelastungstest PAC, Baseline ARQ, und Vorhandensein eines Adenoms mit >10mm Größe in der Bildgebung. In der logistischen Regressionsanalyse blieben Vorhandensein eines Adenoms ($p < 0.05$; odds ratio, 2.38), Serum Phosphat ($P < 0.01$; odds ratio, 0.36) und ARQ ($p < 0.05$; odds ratio, 1.01) signifikante Prädiktoren einer unilateralen Erkrankung.

- (1) Der Vorhersagescore von Küpers et al. wurde für 193 Patienten mit selektivem Nebennierenvenenkatheter berechnet [52]. In unserer Kohorte war der positive prädiktive Wert 82 % (58 von 71); der negative prädiktive Wert war 43 % (53 von 122). Er hatte eine Sensitivität von 46 % (58 von 127) und eine Spezifität von 80 % (53 von 66). Mit Hilfe des Scores wären 58 von 193 (30 %) Patienten korrekt identifiziert worden als unilateraler PA ohne Notwendigkeit eines Nebennierenvenenkatheters. Jedoch wären 11 Patienten (6 %) fälschlicherweise adrenaletomiert worden. Außerdem zeigte der Nebennierenvenenkatheter eine Lateralisation zur kontralateralen Nebenniere bei 2 Patienten (1 %).
- (2) Bei Patienten < 40 Jahren ($n = 28$) erreichte der Mayo-Klinik Vorhersagescore eine Spezifität von 100 % (6 von 6) und eine Sensitivität von 59 % (13 von 22); wenn man jedoch nur die Bildgebung in dieser jungen Kohorte berücksichtigte, fiel die Spezifität auf 83 % (5 von 6) und die Sensitivität lag bei 68 % (15 von 22) [53]. Es zeigte sich 1 falsch-positiver Fall.

Der Vorhersagescore weist nur bei jungen Patienten eine hohe Zuverlässigkeit auf, jedoch nicht bei Patienten > 40 Jahren [50].

2.4 Prävalenz in der Primärversorgung

Folgende Publikation wurde hier zusammengefasst:

Asbach E, Kellnar A, Bekeran M, Schelling J, Bidlingmaier M, Reincke M. Prevalence of primary aldosteronism in newly diagnosed hypertensive patients in primary care. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2022 Sep 7 [54]

Der PA kommt auch häufig bei Patienten mit mildem Hypertonus und Normokaliämie vor. Um die Prävalenz des PA bei neu diagnostizierten Hypertonikern zu untersuchen, wurde eine Untersuchung in Hausarztpraxen in München durchgeführt. Dafür wurden 200 neu diagnostizierte Hypertoniker aus 27 Hausarztpraxen untersucht [54]. Das Screening erfolgte mittels ARQ. Wenn dieser erhöht war, erfolgte ein Bestätigungstest. Im Anschluss an die Diagnosestellung des PA erfolgte die Differentialdiagnostik und die Einleitung der entsprechenden Therapie.

2.0 % der Patienten wiesen eine Hypokaliämie auf. 42 der 200 neu diagnostizierten Hypertoniker hatten einen erhöhten ARQ. Das Vorhandensein einer Hypokaliämie unterschied sich nicht zwischen Patienten mit einem normalen oder einem erhöhten ARQ. 9 der 42 Patienten (21 %) erschienen nicht zum Bestätigungstest und wurden daher aus den weiteren Analysen ausgeschlossen. 33 Patienten erhielten einen Kochsalzbelastungstest, von denen 11 einen pathologischen Test aufwiesen und damit die Diagnose eines PA erhielten. Es konnte also gezeigt werden, dass 5.5 % aller neu diagnostizierten Hypertonikern ein Conn-Syndrom aufwiesen. Keiner dieser Patienten wies eine Hypokaliämie auf. 27 % der Patienten hatten nach dem Nebennierenvenenkatheter eine BAH, und nur 9 % einen APA; 64 % der Patienten ließen keinen Nebennierenvenenkatheter durchführen und starteten direkt mit einer MRA-Therapie oder waren lost-to-follow Up.

3. Schlussfolgerung und Ausblick

Das Conn-Syndrom stellt die häufigste Ursache einer endokrinen Hypertonie dar. Durch eine frühe Diagnose des PA und damit einer zeitnahen spezifischen Therapie lässt sich das deutlich erhöhte kardiovaskuläre und metabolische Risiko der betroffenen Patienten deutlich senken [68,91,92].

Der Einfluss des RAAS auf den Glukosestoffwechsel wurde schon mehrfach diskutiert [9, 18]. Eine höhere Prävalenz eines Diabetes mellitus Typ 2 bei PA im Vergleich zu EH konnte im Deutschen Conn-Register wie auch in anderen Kohortenstudien demonstriert werden [6, 22]. Wir konnten zeigen, dass der Aldosteronexzess bei Patienten mit Conn-Syndrom im IVGTT zu einer Verminderung der frühen Phase der Insulinsekretion führt [39]. Damit könnte die Entstehung einer diabetischen Stoffwechsellage begünstigt werden. 6 Monate nach der ADX zeigte sich eine signifikante Verbesserung der frühen Insulinsekretion, während BMI und Insulinsensitivität unverändert blieben. Im Gegensatz hierzu war die Insulinsekretion im Arginintest unverändert. Dies spricht für einen direkten Effekt des Aldosteronexzesses auf die Insulinsekretion, vermutlich durch Veränderungen in der Glukose-vermittelten Signaltransduktion. Eine reduzierte β -Zell-Masse erscheint aufgrund des unveränderten Arginintests unwahrscheinlich. Somit könnte der Aldosteronexzess potentiell an der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 beteiligt sein. Um die pathophysiologischen Zusammenhänge besser einzuordnen werden weitere prospektive Studien benötigt.

Das Zusammentreffen eines PA eines Hyperparathyreoidismus ist vermutlich nicht nur koinzidentell. Trotz intensiver Forschung bleibt jedoch unklar, ob der Hyperparathyreoidismus einen PA triggert oder aber ob hohe Aldosteronwerte relevanter sind für die Störungen der Calcium-Homöostase. Verschiedene Fallberichte zeigen eine Koinzidenz eines PA und eines primären Hyperparathyreoidismus auf [36, 38]. In unserer Publikation beschreiben wir eine Serie von 6 Patienten mit koinzidentellem PA und primärem Hyperparathyreoidismus. Verschiedene Studien haben signifikante Assoziationen zwischen Plasma Aldosteron und PTH beschrieben [55-57]. Wir beschreiben eine signifikante Assoziation von hohem ARQ mit hohen PTH Konzentrationen in der Bevölkerung von Nordost-Deutschland [49]. Es wurde jedoch keine Assoziation zwischen PAC oder PRC und Serum PTH Konzentrationen gefunden.

In unserer Studie am Deutschen Conn-Register fanden wir eine signifikante Korrelation von Aldosteron und 25-OH-Vitamin D mit PTH. 54.6 % der neu diagnostizierten PA Patienten hatten erhöhte iPTH Werte, einem sekundären Hyperparathyreoidismus entsprechend [48]. Die iPTH Werte waren signifikant höher bei APA im Vergleich zu BAH. Eine andere Studie hatte bereits die iPTH Messung als mögliches differentialdiagnostisches Mittel in der Unterscheidung zwischen APA und BAH empfohlen [31]. Weiterhin demonstrierten wir einen signifikanten Abfall der PTH Werte mit einem signifikanten Anstieg der Serum Calcium Werte nach ADX

bei APA als auch nach MRA-Therapie bei BAH. Die Calciumausscheidung im Urin war bei Diagnosestellung stark erhöht. Nach der ADX kam es zu einem signifikanten Abfall der Calciumausscheidung im Urin, wie auch schon zuvor beschrieben [29, 58]. Demnach weisen PA Patienten einen renalen Calciumverlust auf mit Hypokalzämie und kompensatorischen PTH-Anstieg mit Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus. Hieraus könnte sich ein tertiärer Hyperparathyreoidismus entwickeln. PTH könnte eine wichtige Rolle in der Pathogenese des kardialen Remodelling beim PA spielen [59]. In einer Studie an Patienten welche eine Koronarangiographie erhielten, zeigte eine multivariate Analyse dass sowohl Plasma Aldosteron als auch PTH unabhängig voneinander assoziiert waren mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität, mit Hinweisen auf eine synergistische Interaktion [60]. In unserer Studie fanden wir einen nichtsignifikanten Trend hin zu einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität bei Patienten mit einem sekundären Hyperparathyreoidismus im Vergleich zu Patienten mit normalen PTH Werten. Es werden weitere Studien benötigt um den klinischen Impact des beobachteten Zusammenspiels zwischen PA und Hyperparathyreoidismus näher zu untersuchen.

Die Diagnostik und insbesondere die Differentialdiagnostik des PA stellen besondere Herausforderungen dar, die eine besondere Expertise voraussetzen. Der Nebennierenvenenkatheter zählt weiterhin als Goldstandard in der Unterscheidung eines unilateralen von einem bilateralen PA. Wir testeten 2 Vorhersagescores an einer Kohorte von PA Patienten aus dem deutschen Conn-Register. Unsere Ergebnisse unterstützen nicht den Einsatz eines klinischen Scores um sicher Patienten für eine ADX ohne Nebennierenvenenkatheter zu selektieren [50]. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Küpers et al. zeigten unsere lateralisierten Patienten eine signifikant niedrigere GFR als Patienten mit BAH [52]. Andere Studien hatte keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gezeigt [61, 62] oder aber eine höhere GFR bei APA [63]. Dies könnte an dem höheren Alter, längerer Erkrankungsdauer oder einer leicht eingeschränkten Nierenfunktion bei unserer Kohorte liegen. Um unnötige Operationen zu vermeiden, muss ein Vorhersagescore eine hohe Spezifität aufweisen. Unsere Kohorte zeigte eine Spezifität von nur 80 %. Eine andere Arbeit hatte ähnliche Ergebnisse gezeigt (Sensitivität 38.8 % und Spezifität 88.5 % bei 75 Patienten) [64]. Jedoch erzielte der Score in unserer Kohorte bei Patienten < 40 Jahre eine Spezifität von 100 %. Küpers et al zeigten eine Spezifität von 100 % bei Patienten < 40 Jahre mit einem Adenom ≥ 10 mm Größe für eine Lateralisierung auf der ipsilateralen Seite [52]. Dies bestätigt ältere Daten, was die niedrige Prävalenz von Inzidentalomen bei jungen Patienten unterstreicht. Wie oben beschrieben, wurde die Untersuchung von PTH und Calcium vorgeschlagen als mögliche Differenzierung zwischen einem uni- und einem bilateralen PA [31]. In unserer Kohorte zeigten sich diesbezüglich keine Unterschiede. Zusammengefasst können wir den Vorhersagescore von Küpers et al. bei PA Patienten < 40 Jahre empfehlen um einen Nebennierenvenenkatheter zu

vermeiden [52]. Bei Patienten > 40 Jahre bleibt der Nebennierenvenenkatheter weiterhin der Goldstandard in der Differentialdiagnostik des PA.

Eine retrospektive Studie an resistenten Hypertonikern aus Kalifornien (n = 4660) zeigte dass die Screening Rate für einen PA nur 2.1 % betrug [65]. Ähnliche Daten aus den USA an resistenten Hypertonikern (n = 269 010) zeigte, dass nur 1.6 % auf einen PA hin gescreent worden waren. Wenn ein Besuch beim Nephrologen oder Endokrinologen erfolgte, war die Wahrscheinlichkeit für eine PA-Testung höher im Vergleich zur Hausarztpraxis [66]. Eine Testung war mit einer 4-fach höheren Wahrscheinlichkeit einer MRA-Therapie und mit einer besseren Blutdruckkontrolle assoziiert. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer Implementierung der Leitlinien-konformen Testung von Hypertonikern. Jedoch werden aufgrund eines fehlenden Screenings weiterhin viele PA Patienten nicht diagnostiziert. Die 2016 Endocrine Society Leitlinien empfehlen ein PA-Screening bei allen Hypertonikern mit einem hohen Risiko für einen PA, was auf mehr als die Hälfte aller Hypertonikern zutrifft [1]. Eine kürzlich veröffentlichte Studie gab an, dass nur 7 % der Allgemeinärzte in Italien und nur 8 % der Allgemeinärzte in Deutschland Renin und Aldosteron Messungen durchführen, mit entsprechend niedrigen PA Prävalenzen von 1 % bzw. 2 % [47]. Eine Bestimmung des Serumkaliums bei Diagnosestellung des arteriellen Hypertonus erfolgte bei 43 % der Allgemeinärzte in Italien, und 58 % in Deutschland. Frühere Daten schätzten eine PA-Prävalenz von 2.6-12.7 % bei unselektionierten Hypertonikern [1, 67, 68], und bis zu 20 % bei Patienten mit resistentem Hypertonus [69]. Unsere Analyse an unbehandelten, neu diagnostizierten Hypertonikern bestätigen diese Daten: 5.5 % der Kohorte hatte einen PA. Die bestätigt auch eine italienische Studie an 1672 Hypertonikern, die eine Prävalenz von 5.9 % für einen PA in der Primärversorgung beschrieben [67]. 44 % der PA Patienten hatten dabei einen Hypertonus Grad 1, ähnlich wie in unserer Studie (45.5 %). Eine Hypokaliämie wird bei 25-40 % aller PA Patienten festgestellt [18, 23]. In unserer Studie war keiner der PA Patienten hypokaliäm. Diese Daten könnten das Screening eines PA bei Hypertonikern verbessern. Die frühe Identifikation eines PA ist von großer Wichtigkeit, da die relevanten Komorbiditäten durch eine frühe adäquate Therapie reversibel sind.

4. Literaturverzeichnis

1. Funder JW, Carey RM, Mantero F et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 1889-1916. doi:10.1210/jc.2015-4061
2. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2293-2300. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.059
3. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 689-699. doi:10.1016/S2213-8587(17)30135-3
4. Catena C, Colussi G, Nadalini E et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med* 2008; 168: 80-85. doi:10.1001/archinternmed.2007.33
5. Apostolopoulou K, Kunzel HE, Gerum S et al. Gender differences in anxiety and depressive symptoms in patients with primary hyperaldosteronism: a cross-sectional study. *World J Biol Psychiatry* 2014; 15: 26-35. doi:10.3109/15622975.2012.665480
6. Reincke M, Meisinger C, Holle R et al. Is primary aldosteronism associated with diabetes mellitus? Results of the German Conn's Registry. *Horm Metab Res* 2010; 42: 435-439. doi:10.1055/s-0029-1246189
7. Milliez P, Girerd X, Plouin PF et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1243-1248. doi:10.1016/j.jacc.2005.01.015
8. Reincke M, Rump LC, Quinkler M et al. Risk factors associated with a low glomerular filtration rate in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 869-875. doi:10.1210/jc.2008-1851
9. Fallo F, Pilon C, Urbanet R. Primary aldosteronism and metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2012; 44: 208-214. doi:10.1055/s-0031-1295412
10. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 41-50. doi:10.1016/S2213-8587(17)30319-4
11. Reincke M, Fischer E, Gerum S et al. Observational study mortality in treated primary aldosteronism: the German Conn's registry. *Hypertension* 2012; 60: 618-624. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197111
12. Meng Z, Dai Z, Huang K et al. Long-Term Mortality for Patients of Primary Aldosteronism Compared With Essential Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 121. doi:10.3389/fendo.2020.00121
13. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N et al. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 51-59. doi:10.1016/S2213-8587(17)30367-4
14. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N et al. Incidence of Atrial Fibrillation and Mineralocorticoid Receptor Activity in Patients With Medically and Surgically Treated Primary Aldosteronism. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 768-774. doi:10.1001/jamacardio.2018.2003
15. Heinrich DA, Adolf C, Rump LC et al. Primary aldosteronism: key characteristics at diagnosis: a trend toward milder forms. *Eur J Endocrinol* 2018; 178: 605-611. doi:10.1530/EJE-17-0978

16. Fallo F, Della Mea P, Sonino N et al. Adiponectin and insulin sensitivity in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 2007; 20: 855-861. doi:10.1016/j.amjhyper.2007.03.012
17. Somloova Z, Widimsky J, Jr., Rosa J et al. The prevalence of metabolic syndrome and its components in two main types of primary aldosteronism. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 625-630. doi:10.1038/jhh.2010.65
18. Luther JM, Brown NJ. The renin-angiotensin-aldosterone system and glucose homeostasis. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32: 734-739. doi:10.1016/j.tips.2011.07.006
19. Corry DB, Tuck ML. The effect of aldosterone on glucose metabolism. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 106-109. doi:10.1007/s11906-003-0065-2
20. Henquin JC. Regulation of insulin secretion: a matter of phase control and amplitude modulation. *Diabetologia* 2009; 52: 739-751. doi:10.1007/s00125-009-1314-y
21. Pierluissi J, Navas FO, Ashcroft SJ. Effect of adrenal steroids on insulin release from cultured rat islets of Langerhans. *Diabetologia* 1986; 29: 119-121. doi:10.1007/BF00456122
22. Fallo F, Veglio F, Bertello C et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 454-459. doi:10.1210/jc.2005-1733
23. Mosso LM, Carvajal CA, Maiz A et al. A possible association between primary aldosteronism and a lower beta-cell function. *J Hypertens* 2007; 25: 2125-2130. doi:10.1097/HJH.0b013e3282861fa4
24. Strauch B, Widimsky J, Sindelka G et al. Does the treatment of primary hyperaldosteronism influence glucose tolerance? *Physiol Res* 2003; 52: 503-506
25. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B et al. Aldosterone and parathyroid hormone: a precarious couple for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2012; 94: 10-19. doi:10.1093/cvr/cvs092
26. Rossi GP. Hyperparathyroidism, arterial hypertension and aortic stiffness: a possible bidirectional link between the adrenal cortex and the parathyroid glands that causes vascular damage? *Hypertens Res* 2011; 34: 286-288. doi:10.1038/hr.2010.251
27. Lenzini L, Prisco S, Vanderriete PE et al. PTH Modulation by Aldosterone and Angiotensin II is Blunted in Hyperaldosteronism and Rescued by Adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 3726-3734. doi:10.1210/jc.2019-00143
28. Pilz S, Kienreich K, Drechsler C et al. Hyperparathyroidism in patients with primary aldosteronism: cross-sectional and interventional data from the GEMO study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E75-79. doi:10.1210/jc.2011-2183
29. Maniero C, Fassina A, Seccia TM et al. Mild hyperparathyroidism: a novel surgically correctable feature of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2012; 30: 390-395. doi:10.1097/HJH.0b013e32834f0451
30. Rossi E, Sani C, Perazzoli F et al. Alterations of calcium metabolism and of parathyroid function in primary aldosteronism, and their reversal by spironolactone or by surgical removal of aldosterone-producing adenomas. *Am J Hypertens* 1995; 8: 884-893. doi:10.1016/0895-7061(95)00182-O
31. Rossi GP, Ragazzo F, Seccia TM et al. Hyperparathyroidism can be useful in the identification of primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *Hypertension* 2012; 60: 431-436. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.195891
32. Brunaud L, Germain A, Zarnegar R et al. Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone (PTH) levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2009; 146: 1035-1041. doi:10.1016/j.surg.2009.09.041
33. Kovacs L, Goth MI, Szabolcs I et al. The effect of surgical treatment on secondary hyperaldosteronism and relative hyperinsulinemia in primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 543-547. doi:10.1530/eje.0.1380543

34. Hagstrom E, Hellman P, Larsson TE et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation* 2009; 119: 2765-2771. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.808733
35. Hedback GM, Oden AS. Cardiovascular disease, hypertension and renal function in primary hyperparathyroidism. *J Intern Med* 2002; 251: 476-483. doi:10.1046/j.1365-2796.2002.00984.x
36. Petramala L, Savoriti C, Zinamosca L et al. Primary aldosteronism with concurrent primary hyperparathyroidism in a patient with arrhythmic disorders. *Intern Med* 2013; 52: 2071-2075. doi:10.2169/internalmedicine.52.8794
37. Concistre A, Petramala L, Zinamosca L et al. Primary aldosteronism with concurrent primary hyperparathyroidism: clinical case load in a single centre. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 971-976
38. Maniero C, Fassina A, Guzzardo V et al. Primary hyperparathyroidism with concurrent primary aldosteronism. *Hypertension* 2011; 58: 341-346. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173948
39. Fischer E, Adolf C, Pallauf A et al. Aldosterone excess impairs first phase insulin secretion in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2513-2520. doi:10.1210/jc.2012-3934
40. Asbach E, Reincke M. [Diagnosis and therapy of primary aldosteronism: new aspects]. *Dtsch Med Wochenschr* 2022; 147: 92-97. doi:10.1055/a-1370-5935
41. Betz MJ, Degenhart C, Fischer E et al. Adrenal vein sampling using rapid cortisol assays in primary aldosteronism is useful in centers with low success rates. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 301-306. doi:10.1530/EJE-11-0287
42. Vonend O, Ockenfels N, Gao X et al. Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry. *Hypertension* 2011; 57: 990-995. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168484
43. Mulatero P, Bertello C, Rossato D et al. Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1366-1371. doi:10.1210/jc.2007-2055
44. Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of (11)C-metomidate positron emission tomography (PET)-CT for lateralizing aldosterone secretion by Conn's adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 100-109. doi:10.1210/jc.2011-1537
45. Burrello J, Amongero M, Buffolo F et al. Development of a Prediction Score to Avoid Confirmatory Testing in Patients With Suspected Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: e1708-e1716. doi:10.1210/clinem/dgaa974
46. Buffolo F, Monticone S, Tetti M et al. Primary aldosteronism in the primary care setting. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018; 25: 155-159. doi:10.1097/MED.0000000000000408
47. Mulatero P, Monticone S, Burrello J et al. Guidelines for primary aldosteronism: uptake by primary care physicians in Europe. *J Hypertens* 2016; 34: 2253-2257. doi:10.1097/HJH.0000000000001088
48. Asbach E, Bekeran M, König A et al. Primary and Secondary Hyperparathyroidism in Patients with Primary Aldosteronism - Findings From the German Conn's Registry. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2020; 128: 246-254. doi:10.1055/a-1027-6472
49. Fischer E, Hannemann A, Rettig R et al. A high aldosterone to renin ratio is associated with high serum parathyroid hormone concentrations in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 965-971. doi:10.1210/jc.2013-3214

50. Riester A, Fischer E, Degenhart C et al. Age below 40 or a recently proposed clinical prediction score cannot bypass adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E1035-1039. doi:10.1210/jc.2013-3789
51. Beuschlein F, Mulatero P, Asbach E et al. The SPARTACUS Trial: Controversies and Unresolved Issues. *Horm Metab Res* 2017; 49: 936-942. doi:10.1055/s-0043-120524
52. Kupers EM, Amar L, Raynaud A et al. A clinical prediction score to diagnose unilateral primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3530-3537. doi:10.1210/jc.2012-1917
53. Young WF, Stanson AW, Thompson GB et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004; 136: 1227-1235. doi:10.1016/j.surg.2004.06.051
54. Asbach E, Kellnar A, Bekeran M et al. Prevalence of primary aldosteronism in newly diagnosed hypertensive patients in primary care. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2022. doi:10.1055/a-1938-4242. doi:10.1055/a-1938-4242
55. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C et al. Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography. *European heart journal* 2010; 31: 1591-1598. doi:10.1093/eurheartj/ehq109
56. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E et al. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 1354-1360. doi:10.1016/j.cca.2010.05.037
57. Brown J, de Boer IH, Robinson-Cohen C et al. Aldosterone, parathyroid hormone, and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 490-499. doi:10.1210/jc.2014-3949
58. Salcuni AS, Palmieri S, Carnevale V et al. Bone involvement in aldosteronism. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 2217-2222. doi:10.1002/jbmr.1660
59. Rutledge MR, Farah V, Adeboye AA et al. Parathyroid hormone, a crucial mediator of pathologic cardiac remodeling in aldosteronism. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013; 27: 161-170. doi:10.1007/s10557-012-6378-0
60. Tomaschitz A, Pilz S, Rus-Machan J et al. Interrelated aldosterone and parathyroid hormone mutually modify cardiovascular mortality risk. *Int J Cardiol* 2015; 184: 710-716. doi:10.1016/j.ijcard.2015.03.062
61. Rossi GP, Bernini G, Desideri G et al. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension* 2006; 48: 232-238. doi:10.1161/01.HYP.0000230444.01215.6a
62. Catena C, Colussi G, Nadalini E et al. Relationships of plasma renin levels with renal function in patients with primary aldosteronism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 722-731. doi:10.2215/CJN.00050107
63. Matrozova J, Steichen O, Amar L et al. Fasting plasma glucose and serum lipids in patients with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension* 2009; 53: 605-610. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.122002
64. Sze WC, Soh LM, Lau JH et al. Diagnosing unilateral primary aldosteronism - comparison of a clinical prediction score, computed tomography and adrenal venous sampling. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81: 25-30. doi:10.1111/cen.12374
65. Jaffe G, Gray Z, Krishnan G et al. Screening Rates for Primary Aldosteronism in Resistant Hypertension: A Cohort Study. *Hypertension* 2020; 75: 650-659. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14359
66. Cohen JB, Cohen DL, Herman DS et al. Testing for Primary Aldosteronism and Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use Among U.S. Veterans : A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 2021; 174: 289-297. doi:10.7326/M20-4873

67. Monticone S, Burrello J, Tizzani D et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1811-1820. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.052
68. Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003; 42: 161-165. doi:10.1161/01.HYP.0000079505.25750.11
69. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA et al. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 892-896. doi:10.1161/01.hyp.0000040261.30455.b6

5. Abkürzungsverzeichnis

ADX	Adrenalektomie
APA	Unilaterales Nebennierenadenom
ARQ	Aldosteron-Renin-Quotient
BAH	Bilaterale Nebennierenrindenhyperplasie
BMI	Body-Mass-Index
DBP	Diastolischer Blutdruck
EH	Essentielle Hypertonie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
iPTH	intaktes Parathormon
IVGTT	Intravenöser Glukosetoleranztest
MR	Mineralokortikoidrezeptor
MRA	Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
PA	Primärer Hyperaldosteronismus
PAC	Plasma Aldosteron Konzentration
PRC	Plasma Renin Konzentration
PTH	Parathormon
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SBP	Systolischer Blutdruck
SHIP-Studie	Study of Health in Pomerania

6. Publikationsverzeichnis

Originalarbeiten als Erst- oder Letztautorin (* geteilt)

2022

1. **Asbach E**, Kellnar A, Bekeran M, Schelling J, Bidlingmaier M, Reincke M. Prevalence of primary aldosteronism in newly diagnosed hypertensive patients in primary care. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2022 Sep 7

2020

2. **Asbach E**, Bekeran M, König A, Lang K, Hanslik G, Treitl M, Ladurner R, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Quinkler M, Reincke M. Primary and Secondary Hyperparathyroidism in Patients with Primary Aldosteronism - Findings From the German Conn's Registry. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2020 Apr;128(4):246-254

2014

3. Riester A*, **Fischer E***, Degenhart C, Reiser MF, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Reincke M, Quinkler M. Age below 40 or a recently proposed clinical prediction score cannot bypass adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jun;99(6):E1035-9
4. **Fischer E***, Hannemann A*, Rettig R, Lieb W, Nauck M, Pallauf A, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Wallaschofski H, Reincke M. A high aldosterone to renin ratio is associated with high serum parathyroid hormone concentrations in the general population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar;99(3):965-71

2013

5. **Fischer E**, Reuschl S, Quinkler M, Rump LC, Hahner S, Bidlingmaier M, Reincke M; Participants of the German Conn's Registry - Else Kröner-Fresenius-Hyperaldosteronism Registry. Assay characteristics influence the aldosterone to renin ratio as a screening tool for

primary aldosteronism: results of the German Conn's registry. *Horm Metab Res.* 2013 Jul;45(7):526-31.

6. **Fischer E***, Adolf C*, Pallauf A, Then C, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Seissler J, Reincke M. Aldosterone excess impairs first phase insulin secretion in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;98(6):2513-20

2012

7. **Fischer E**, Hanslik G, Pallauf A, Degenhart C, Linsenmaier U, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Mussack T, Ladurner R, Hallfeldt K, Quinkler M, Reincke M. Prolonged zona glomerulosa insufficiency causing hyperkalemia in primary aldosteronism after adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Nov;97(11):3965-73
8. **Fischer E**, Beuschlein F, Degenhart C, Jung P, Bidlingmaier M, Reincke M. Spontaneous remission of idiopathic aldosteronism after long-term treatment with spironolactone: results from the German Conn's Registry. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Apr;76(4):473-7

2011

9. **Fischer E**, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Reincke M. Commentary on the Endocrine Society Practice Guidelines: Consequences of adjustment of antihypertensive medication in screening of primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2011 Mar;12(1):43-8

Originalarbeiten als Koautorin

2017

1. Arlt W, Lang K, Sitch AJ, Dietz AS, Rhayem Y, Bancos I, Feuchtinger A, Chortis V, Gilligan LC, Ludwig P, Riestler A, **Asbach E**, Hughes BA, O'Neil DM, Bidlingmaier M, Tomlinson JW, Hassan-Smith ZK, Rees DA, Adolf C, Hahner S, Quinkler M, Dekkers T, Deinum J, Biehl M, Keevil BG, Shackleton CHL, Deeks JJ, Walch AK, Beuschlein F, Reincke M: Steroid metabolome analysis reveals prevalent glucocorticoid excess in primary aldosteronism. *JCI Insight.* 2017 Apr 20;2(8). pii: 93136. doi: 10.1172/jci.insight.93136

2016

2. Lichtenauer UD, Gerum S, **Asbach E**, Manolopoulou J, Fourkiotis V, Quinkler M, Bidlingmaier M, Reincke M. The Clinical Value of Salivary Aldosterone in Diagnosis and Follow-Up of Primary Aldosteronism. *Horm Metab Res.* 2016 Sep 2
3. Adolf C, **Asbach E**, Dietz AS, Lang K, Hahner S, Quinkler M, Rump LC, Bidlingmaier M, Treitl M, Ladurner R, Beuschlein F, Reincke M. Worsening of lipid metabolism after successful treatment of primary aldosteronism. *Endocrine.* 2016 May 14

2015

4. Manolopoulou J, **Fischer E**, Dietz A, Diederich S, Holmes D, Junnila R, Grimminger P, Reincke M, Morganti A, Bidlingmaier M. Clinical validation for the aldosterone-to-renin ratio and aldosterone suppression testing using simultaneous fully automated chemiluminescence immunoassays. *J Hypertens.* 2015 Dec;33(12):2500-11
5. Williams TA, Dietz AS, Theodoropoulou M, Riester A, **Fischer E**, Burrello J, Treitl M, Geyer L, Veglio F, Bidlingmaier M, Schopohl J, Beuschlein F, Mulatero P, Reincke M. Coexisting Prolactinoma and Primary Aldosteronism: Is There a Pathophysiological Link? *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Sep;100(9):E1262-9.
6. Degenhart C, Strube H, Betz MJ, Pallauf A, Bidlingmaier M, **Fischer E**, Reincke M, Reiser MF, Wirth S. CT mapping of the vertebral level of right adrenal vein. *Diagn Interv Radiol.* 2015 Jan-Feb;21(1):60-6.

2014

7. Monticone S, Satoh F, Viola A, **Fischer E**, Vonend O, Bernini G, Lucatello B, Quinkler M, Ronconi V, Morimoto R, Kudo M, Degenhart C, Gao X, Carrara D, Willenberg HS, Rossato D, Mengozzi G, Riester A, Paci E, Iwakura Y, Burrello J, Maccario M, Giacchetti G, Veglio F, Ito S, Reincke M, Mulatero P. Aldosterone suppression on contralateral adrenal during adrenal vein sampling does not predict blood pressure response after adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov;99(11):4158-66

8. Hanusch FM, **Fischer E**, Lang K, Diederich S, Endres S, Allolio B, Beuschlein F, Reincke M, Quinkler M. Sleep quality in patients with primary aldosteronism. *Hormones (Athens)*. 2014 Jan-Mar;13(1):57-64
9. Apostolopoulou K, Künzel HE, Gerum S, Merkle K, Schulz S, **Fischer E**, Pallauf A, Brand V, Bidlingmaier M, Endres S, Beuschlein F, Reincke M. Gender differences in anxiety and depressive symptoms in patients with primary hyperaldosteronism: a cross-sectional study. *World J Biol Psychiatry*. 2014 Jan;15(1):26-35

2013

10. Oßwald A, **Fischer E**, Degenhart C, Quinkler M, Bidlingmaier M, Pallauf A, Lang K, Mussack T, Hallfeldt K, Beuschlein F, Reincke M. Lack of influence of somatic mutations on steroid gradients during adrenal vein sampling in aldosterone-producing adenoma patients. *Eur J Endocrinol*. 2013 Oct 1;169(5):657-63
11. Beuschlein F, Boulkroun S, Osswald A, Wieland T, Nielsen HN, Lichtenauer UD, Penton D, Schack VR, Amar L, **Fischer E**, Walther A, Tauber P, Schwarzmayr T, Diener S, Graf E, Allolio B, Samson-Couterie B, Benecke A, Quinkler M, Fallo F, Plouin PF, Mantero F, Meitinger T, Mulatero P, Jeunemaitre X, Warth R, Vilsen B, Zennaro MC, Strom TM, Reincke M. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension. *Nat Genet*. 2013 Apr;45(4):440-4, 444e1-2

2012

12. Fourkiotis V, Vonend O, Diederich S, **Fischer E**, Lang K, Endres S, Beuschlein F, Willenberg HS, Rump LC, Allolio B, Reincke M, Quinkler M; Mephisto Study Group. Effectiveness of eplerenone or spironolactone treatment in preserving renal function in primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*. 2012 Dec 10;168(1):75-81
13. Künzel HE, Apostolopoulou K, Pallauf A, Gerum S, Merkle K, Schulz S, **Fischer E**, Brand V, Bidlingmaier M, Endres S, Beuschlein F, Reincke M. Quality of life in patients with primary aldosteronism: gender differences in untreated and long-term treated patients and associations with treatment and aldosterone. *J Psychiatr Res*. 2012 Dec;46(12):1650-4

14. Reincke M, **Fischer E**, Gerum S, Merkle K, Schulz S, Pallauf A, Quinkler M, Hanslik G, Lang K, Hahner S, Allolio B, Meisinger C, Holle R, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Endres S; German Conn's Registry-Else Kröner-Fresenius-Hyperaldosteronism Registry. Observational study mortality in treated primary aldosteronism: the German Conn's registry. *Hypertension*. 2012 Sep;60(3):618-24
15. Rossi GP, Barisa M, Allolio B, Auchus RJ, Amar L, Cohen D, Degenhart C, Deinum J, **Fischer E**, Gordon R, Kickuth R, Kline G, Lacroix A, Magill S, Miotto D, Naruse M, Nishikawa T, Omura M, Pimenta E, Plouin PF, Quinkler M, Reincke M, Rossi E, Rump LC, Satoh F, Schultze Kool L, Seccia TM, Stowasser M, Tanabe A, Trerotola S, Vonend O, Widimsky J Jr, Wu KD, Wu VC, Pessina AC. The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 May;97(5):1606-14
16. Boulkroun S, Beuschlein F, Rossi GP, Golib-Dzib JF, **Fischer E**, Amar L, Mulatero P, Samson-Couterie B, Hahner S, Quinkler M, Fallo F, Letizia C, Allolio B, Ceolotto G, Cicala MV, Lang K, Lefebvre H, Lenzini L, Maniero C, Monticone S, Perrocheau M, Pilon C, Plouin PF, Rayes N, Seccia TM, Veglio F, Williams TA, Zinamosca L, Mantero F, Benecke A, Jeunemaitre X, Reincke M, Zennaro MC. Prevalence, clinical, and molecular correlates of KCNJ5 mutations in primary aldosteronism. *Hypertension*. 2012 Mar;59(3):592-8
17. Pallauf A, Schirpenbach C, Zwermann O, **Fischer E**, Morak M, Holinski-Feder E, Hofbauer L, Beuschlein F, Reincke M. The prevalence of familial hyperaldosteronism in apparently sporadic primary aldosteronism in Germany: a single center experience. *Horm Metab Res*. 2012 Mar;44(3):215-20
18. Mulatero P, Tauber P, Zennaro MC, Monticone S, Lang K, Beuschlein F, **Fischer E**, Tizzani D, Pallauf A, Viola A, Amar L, Williams TA, Strom TM, Graf E, Bandulik S, Penton D, Plouin PF, Warth R, Allolio B, Jeunemaitre X, Veglio F, Reincke M. KCNJ5 mutations in European families with nonglucocorticoid remediable familial hyperaldosteronism. *Hypertension*. 2012 Feb;59(2):235-40

2011

19. Betz MJ, Degenhart C, **Fischer E**, Pallauf A, Brand V, Linsenmaier U, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Reincke M. Adrenal vein sampling using rapid cortisol assays in primary aldosteronism is useful in centers with low success rates. *Eur J Endocrinol.* 2011 Aug;165(2):301-6

2009

20. David R, Stieber J, Fischer E, Brunner S, Brenner C, Pfeiler S, Schwarz F, Franz WM. Forward programming of pluripotent stem cells towards distinct cardiovascular cell types. *Cardiovasc Res.* 2009 Nov 1;84(2):263-72

Kasuistiken/Case Reports

2020

- Then C*, **Asbach E***, Bartsch H, Thon N, Betz C, Reincke M, Schmidmaier R. Fibroblast Growth Factor 23-Producing Phosphaturic Mesenchymal Tumor with Extraordinary Morphology Causing Oncogenic Osteomalacia. *Medicina (Kaunas)*2020 Jan 16;56(1):34

Übersichtsartikel/Reviews

2022

1. **Asbach E**, Reincke M. [Diagnosis and therapy of primary aldosteronism: new aspects] *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2022 Jan;147(3):92-97 doi: 10.1055/a-1370-5935

2017

2. Beuschlein F, Mulatero P, Asbach E, Monticone S, Catena C, Sechi LA, Stowasser M: The SPARTACUS Trial: Controversies and Unresolved Issues. *Horm Metab Res.* 2017 Dec;49(12):936-942. doi: 10.1055/s-0043-120524

2016

3. Asbach E, Williams TA, Reincke M. Recent Developments in Primary Aldosteronism. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2016 May 24

2015

4. Asbach E, Bekeran M, Reincke M. Parathyroid Gland Function in Primary Aldosteronism. *Horm Metab Res*. 2015 Dec;47(13):994-9

2014

5. Fischer E, Beuschlein F. Novel genes in primary aldosteronism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014 Jun;21(3):154-8

2013

6. Fischer E, Beuschlein F. [Incidentaloma and subclinical disorders of the adrenal gland]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013 Feb;138(8):375-80

2012

7. Fischer E, Degenhart C, Reincke M. Improving adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Expert Rev. Endocrinol. Metab*. 7(5), 531–540 (2012)

2011

8. Fischer E, Beuschlein F, Reincke M. [Diagnosis of endocrinological hypertension: when to screen, and by which method?]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2011 Mar;136(11):537-4

7. Danksagung

Herrn Professor Dr. Martin Reincke, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV, gilt mein ganz besonderer Dank. Er hat mir die Begeisterung für die Endokrinologie und speziell für die Nebennierenforschung vermittelt. Er hatte stets ein offenes Ohr für mich, hat mich wohlwollend unterstützt und gefördert.

Ebenfalls möchte ich mich bei allen Kolleg*innen aus der endokrinologischen Ambulanz und dem Forschungslabor für die gute Zusammenarbeit sowie allen Beteiligten des Deutschen Conn-Registers bedanken. Mein Dank gilt auch allen teilnehmenden Patient*innen.

Schließlich möchte ich auch meinen Eltern danken, die mich während meiner Ausbildungszeit stets unterstützt haben. Zuallerletzt gilt mein Dank meinem Mann Manuel für seine Unterstützung und sein Verständnis.