

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



**ACTH-stimuliertes Plasma-Aldosteron als Prädiktionsmarker für
Langzeitremission bei Patientinnen und Patienten mit Primärem
Hyperaldosteronismus**

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

vorgelegt von
Denise Brüdgam

aus
Hagen

Jahr
2026

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten:	Prof. Dr. Martin Reincke
Zweites Gutachten:	Prof. Dr. Cornelia Then
Drittes Gutachten:	Priv. Doz. Dr. Ariadni Spyroglou
weitere Gutachten:	Prof. Dr. Michael Vogeser

Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
--------	---------------------------------

Tag der mündlichen Prüfung: 19.01.2026

A: Inhaltsverzeichnis

A: Inhaltsverzeichnis	3
B: Abbildungsverzeichnis	5
C: Tabellenverzeichnis	7
D: Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung.....	9
1.1 Der Primäre Hyperaldosteronismus.....	9
1.1.1 Epidemiologie	9
1.1.2 Ätiologie	9
1.1.3 Pathophysiologie.....	10
1.1.4 Klinik.....	11
1.2 Diagnostik und Subtypendifferenzierung	13
1.2.1 Diagnostischer Algorithmus	13
1.2.2 Subtypendifferenzierung mittels Nebennierenvenenkatheter	13
1.2.3 Neue diagnostische Ansätze	14
1.3 ACTH-Stimulation	14
1.3.1 Die Rolle der ACTH-Stimulation bei der Subtypendifferenzierung	14
1.3.2 Die Rolle der ACTH-Stimulation nach Adrenalektomie	16
1.4 Therapie und Behandlungserfolg	16
1.4.1 Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten und Adrenalektomie	16
1.4.2 Primary Aldosteronism Surgical Outcome (PASO)-Kriterien	17
1.5 Gegenstand der vorliegenden Untersuchung	17
1.5.1 Fragestellungen und Hypothesen	17
2. Material und Methoden	19
2.1 Kohorte.....	19
2.1.1 Rahmenbedingungen und Rekrutierung	19
2.1.2 Probanden.....	19
2.2 ACTH-Stimulationstest und Assays	19
2.2.1 ACTH-Stimulationstest.....	19
2.2.2 Assays.....	20
2.3 PASO-Kriterien	20
2.4 Statistische Auswertung.....	21
3. Ergebnisse und Diskussion.....	23
3.1 Remissionsverteilung und Kohorte	23
3.1.1 Remissionsverteilung.....	23
3.1.2 Kohorte.....	23
3.2 Nebennierenvenenkatheter.....	26
3.3 ACTH-Stimulationstest.....	27
3.3.1 Basales und stimuliertes Serum-Cortisol	27

3.3.2	Basales Plasma-Aldosteron	28
3.3.3	Stimuliertes Plasma-Aldosteron und abgeleitete Parameter	29
3.3.4	Zusammenfassende Betrachtung des postoperativen ACTH-Stimulationstests	31
3.3.5	Untersuchung von Subkohorten und Identifizierung störender Einflüsse	33
3.4	Nebennierenrindeninsuffizienz	36
4.	Diskussion	39
4.1	ACTH-Stimulationstest	39
4.1.1	Basales und stimuliertes Serum-Cortisol	39
4.1.2	Basales Aldosteron	40
4.1.3	Stimulierte PAC und abgeleitete Parameter	41
4.2	Einschränkungen und Limitationen	42
4.3	Stärken der Analyse	42
5.	Fazit	44
6.	Zusammenfassung:	45
7.	Abstract (English):	47
	Literaturverzeichnis:	48
	Danksagung	54
	Affidavit	55
	Übereinstimmungserklärung	56
	Publikationsliste	57

B: Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Schema des RAAS bei Primärem Hyperaldosteronismus. Im physiologischen Fall würde ein erhöhter Blutdruck zu einem Abfallen der Renin-Produktion im Vas efferens der Nierenarterien führen, wodurch eine geringere Produktion von Angiotensin I folgt. Infolgedessen könnte weniger Angiotensin II synthetisiert werden. Hierdurch fällt im physiologischen Fall die Aktivierung der Zona glomerulosa zur Aldosteronproduktion geringer aus. Beim Primären Hyperaldosteronismus erfolgt die Aldosteronproduktion weitestgehend autonom vom Renin und es kommt zum bereits beschriebenen Pathomechanismus. Adapted from "Renin-Angiotensin System", by BioRender.com (2023). Retrieved from <https://app.biorender.com/biorender-templates> 11
- Abbildung 2: Biochemische und klinische Remissionsverteilung in der vorliegenden Kohorte. Auf der linken Seite ist die biochemische Remission aufgetragen, auf der rechten die Klinische Remission. In der jeweiligen Remissionskategorie befinden sich von links nach rechts die Kategorien vollständig, partiell und ausbleibend. 23
- Abbildung 3: ROC-Kurve für den postoperativen ACTH-Stimulationstest bezogen auf die Prädiktion der biochemischen Remission. Dargestellt ist der Vergleich der stimulierten PAC (kontinuierliche Linie) mit der basalen Serum-Cortisolkonzentration (gestrichelte Linie). Der p-Wert bezieht sich auf den Unterschied zwischen den beiden Variablen. Die graue Fläche stellt den AUC-Unterschied zwischen der stimulierten PAC und dem basalen Serum-Cortisol dar. 27
- Abbildung 4: ROC-Kurve für den postoperativen ACTH-Stimulationstest bezogen auf die Prädiktion der biochemischen Remission. Dargestellt ist der Vergleich der stimulierten PAC (kontinuierliche Linie) mit der stimulierten Serum-Cortisolkonzentration (gestrichelte Linie). Der p-Wert bezieht sich auf den Unterschied zwischen den beiden Variablen. Die graue Fläche stellt den AUC-Unterschied zwischen der stimulierten PAC und dem stimulierten Serum-Cortisol dar. 28
- Abbildung 5: ROC-Kurve für den postoperativen ACTH-Stimulationstest bezogen auf die Prädiktion der biochemischen Remission. Dargestellt ist der Vergleich der stimulierten PAC (kontinuierliche Linie) mit der basalen PAC (gestrichelte Linie). Der p-Wert bezieht sich auf den Unterschied zwischen den beiden Variablen. Die graue Fläche stellt den AUC-Unterschied zwischen der stimulierten PAC und der basalen PAC dar. 29
- Abbildung 6: ROC-Kurve für den postoperativen ACTH-Stimulationstest bezogen auf die Prädiktion der biochemischen Remission. Der Graph stellt die stimulierte PAC dar. Die AUC des Graphen ist aufgeführt, sowieso der p-Wert, welcher sich auf die Signifikanz der AUC bezieht. 30
- Abbildung 7: ROC-Kurve für den postoperativen ACTH-Stimulationstest bezogen auf die Prädiktion der biochemischen Remission. Dargestellt ist der Vergleich der stimulierten PAC (kontinuierliche Linie) mit dem Quotienten von stimulierter PAC zur stimulierten Serum-Cortisolkonzentration (gestrichelte Linie). Der p-Wert bezieht sich auf den Unterschied zwischen den beiden Variablen. Die graue Fläche stellt den AUC-Unterschied zwischen der stimulierten PAC und dem Quotienten aus der stimulierten PAC und des stimulierten Cortisols dar. 30
- Abbildung 8: ROC-Kurve für den postoperativen ACTH-Stimulationstest bezogen auf die Prädiktion der biochemischen Remission. Dargestellt ist der Vergleich der stimulierten PAC (kontinuierliche Linie) mit der PAC-Stimulation in Prozent (gestrichelte Linie). Der p-Wert bezieht sich auf den Unterschied zwischen den beiden Variablen. Die graue Fläche stellt den AUC-Unterschied zwischen der stimulierten PAC und der PAC-Stimulation dar. 31
- Abbildung 9: Verteilung der postoperativen Nebennierenrindeninsuffizienz in der gesamten vorliegenden Kohorte. 37
- Abbildung 10: NNR-Insuffizienz nach biochemischem Remissionsstatus. Auf der Y-Achse ist der biochemische Remissionsstatus nach PASO-Kriterien aufgetragen. Auf der X-Achse ist die Patientenzahl aufgetragen. In dunkelgrau sind die Patienten dargestellt, die eine schwere oder partielle Nebennierenrindeninsuffizienz

aufweisen. In hellgrau sind Patienten ohne Nebennierenrindeninsuffizienz dargestellt.37

C: Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassende Darstellung der Kohorte mit Unterteilung in vollständige und partielle bzw. abwesende biochemische sowie klinische Remission vor Adrenalektomie zur Baseline.....	24
Tabelle 2: Katheterisierungsparameter der 95 Patientinnen und Patienten mit NNVK.	26
Tabelle 3: Parameter der postoperativen ACTH-Stimulation nach biochemischer Remissionszuteilung.....	32
Tabelle 4: Postoperative AUCs basierend auf verschiedenen Parametern mit Signifikanzniveau und 95%-Konfidenzintervallen.	32
Tabelle 5: Optimale Cut-Off Werte nach Youden-Index und Closest-to-top-left-Methode für die verschiedenen postoperativ bestimmten Parameter bezogen auf die biochemische Remission.....	33
Tabelle 6: AUCs für die biochemische Remission nach Geschlecht.	34
Tabelle 7: AUCs für die biochemische Remission nach Bildgebung.	35
Tabelle 8: AUCs für die biochemische Remission nach Hypokaliämie-Status.	35
Tabelle 9: AUCs für die biochemische Remission nach NNR-Insuffizienz-Status.	36
Tabelle 10: Zusammengefasste Unterschiede zwischen den unterschiedlichen NNR-Insuffizienz-Gruppen bezogen auf die Testparameter des postoperativen ACTH-Stimulationstests.	38

D: Abkürzungsverzeichnis

ACTH: adrenokortikotropes Hormon

ADX: Adrenalektomie

APA: Aldosteron-produzierendes Adenom

ARQ: Aldosteron-Renin Quotient

AUC: Area under the curve; Fläche unter der Kurve

BAH: Bilaterale adrenale Hyperplasie

Bspw.: beispielsweise

Bzgl.: bezüglich

Bzw.: beziehungsweise

Ca.: circa

CI: Konfidenzintervall

D.h.: das heißt

ENaC: epithelialer Natriumkanal

Etc.: et cetera

MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor Antagonisten

NNR: Nebennierenrinde

NNVK: Nebennierenvenenkatheter

OSAS: Obstruktives Schlafapnoe Syndrom

PAC: Plasma aldosterone concentration; Plasma-Aldosteron-Konzentration

RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

ROC : Receiver operating characteristics

ROMK: Renal outer medullary potassium channel

Stim.: stimuliert

z.B.: zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Der Primäre Hyperaldosteronismus

Der Primäre Hyperaldosteronismus (PA) wurde von Jerome W. Conn im Jahr 1955 erstbeschrieben. Das von ihm beschriebene, klassische Conn-Syndrom zeichnet sich symptomatisch durch eine Trias aus Hypertonie, Hypokaliämie und metabolischer Alkalose aus [1]. Die Symptome beruhen auf einer autonomen Überproduktion des Mineralocorticoids Aldosteron aus der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde[1].

In einer Arbeit von Monticone et al. [2] wird der PA als heterogene Gruppe von Störungen beschrieben, die durch Hypertonie und Aldosteronüberproduktion mit relativer Unabhängigkeit vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) charakterisiert werden. Als Erkrankung, die früher als seltene Erkrankung beschrieben wurde, lassen sich zum Zeitpunkt dieser Veröffentlichung auf PubMed etwa 12.000 Artikel zum Primären Hyperaldosteronismus finden (Stand: 03.05.2023). Dies unterstreicht, dass dieses als Conn-Syndrom bekannte Leiden nicht mehr nur als eine ausgefallene Rarität in Lehrbüchern gehandhabt werden sollte, sondern entsprechend seiner Prävalenz und klinischen Relevanz in der Abklärung sekundärer Hypertonie einen festen Platz einnehmen sollte.

1.1.1 Epidemiologie

Trotz der hohen Prävalenz des Primären Hyperaldosteronismus wird nur ein kleiner Teil der Betroffenen tatsächlich diagnostiziert [3], [4]. Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2023 von Libianto et. al. kommt zu dem Schluss, dass nur 1-2% der tatsächlich Erkrankten diese Diagnose auch erhalten [5]. Je nach Veröffentlichung sind jedoch wohl 6-12%[2], [6], [7] der Patientinnen und Patienten mit arterieller Hypertonie von einem Primären Hyperaldosteronismus betroffen. Neuere Untersuchungen zeigen, dass durchschnittlich ca. ein Drittel der Bevölkerung im Alter von 30-79 Jahren an einer Hypertonie leidet [8]. Laut dem Statistischen Bundesamt leben in Deutschland aktuell etwa 55.700.000 Menschen über 30 Jahren. Rein rechnerisch sind daher etwa 18.381.000 Menschen von einer Hypertonie betroffen. Das bedeutet, dass in Deutschland zwischen 919.050 und 2.205.720 Millionen Menschen von einem Primären Hyperaldosteronismus betroffen sein könnten. Aufgrund dieser Fallzahl ist es essentiell, dass zur Diagnostik, Therapie und Prävention für dieses Patienten-Kollektivs mehr Forschung betrieben wird. Manche Formen der Erkrankung sind sogar vollständig kurierbar.

Insgesamt wird geschätzt, dass etwa zwei Drittel der Patientinnen und Patienten mit einem Conn-Syndrom eine bilaterale Form der Erkrankung haben, z.B. im Rahmen einer Hyperplasie der Nebennierenrinde, während etwa ein Drittel eine lateralisierte Variante aufweisen, wie z.B. bei einem unilateralen Nebennierenrindenadenom [2]. Zudem gibt es familiäre Formen, die einen geringen Anteil der Betroffenen ausmachen [9].

1.1.2 Ätiologie

Die autonome Überproduktion von Aldosteron entsteht je nach Entität entweder durch Keimbahn- oder somatische Mutationen. Im Folgenden geht die Autorin auf die relevantesten dieser Mutationen ein. Es handelt sich bei den genetischen Variationen überwiegend um Mutationen in Genen für Ionenkanäle und -transporter in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde.

Aktuell werden vier Formen des familiären Hyperaldosteronismus sowie eine syndromale Erscheinungsform beschrieben. Familiärer Hyperaldosteronismus Typ 1 zeichnet sich durch eine Mutation im CYP11B2-Enzymkomplex aus, zu dem auch die Aldosteronsynthese gehört [10]. Hierbei handelt es sich um eine Mutation, die zu einem chimärischen Enzym bestehend aus der 11 β -Hydroxylase und der Aldosteronsynthese, führt. Bei dieser Form kommt es aufgrund des hybriden Charakters des Enzyms zu einer ACTH-getriggerten Aktivierung und im Folgeschluss zu einer Supprimierung durch Glukokortikoide, was die adäquate Therapieform dieses Subtyps darstellt [10].

Der familiäre Hyperaldosteronismus Typ 2 wird durch Mutationen im *CLCN2*-Kanal, einem Chlorid-Ionenkanal, der in der Zona glomerulosa vorkommt, charakterisiert [11].

KCNJ5-Mutationen sind verantwortlich für den familiären Hyperaldosteronismus Typ 3 [12], [13]. Es handelt sich um einen nach innen rektifizierenden Kaliumkanal. Diese Form führt zu einer ausgeprägten bilateralen Hyperplasie und besonders hochgradigen Hypertonien.

Mutationen im Kalziumkanal *CACNA1H* sind bezeichnend für den familiären Hyperaldosteronismus Typ 4 [14].

Das PASNA (Primary Aldosteronism, Seizures and Neurologic Abnormalities)-Syndrom, welches, wie im englischen Akronym beschrieben, einen PA, Krampfanfälle und neurologische Auffälligkeiten umfasst, wird durch eine Mutation im *CACNA1D*-Gen für die Untereinheit eines spannungsgesteuerten Kalziumkanals hervorgerufen [15], [16].

Somatische Mutationen finden sich vor allem bei Patienten mit unilateraler bzw. lateralisierter Erkrankung oder multiplen aldosteronproduzierenden Mikroknoten. Die häufigste somatische Mutation ist die im *KCNJ5*-Gen [13], die jedoch nicht identisch zur Mutation beim familiären Hyperaldosteronismus Typ 3 ist. In der Häufigkeit nachgestellt finden sich Mutationen im *CACNA1D*-Gen [16]. Weitere, gut beschriebene Mutationen umfassen jene in ATP-ase-Genen wie *ATP1A1* (Na⁺/K⁺-ATPase) oder *ATP2B3* (Ca²⁺/K⁺-ATPase) [17]. Durch die von den mutierten Kanälen und Transportern hervorgerufenen Membranpotentialdepolarisation wird die Transkription von CYP11B2 übermäßig stimuliert und es entsteht nach einer Zeit das Krankheitsbild des primären Hyperaldosteronismus.

1.1.3 Pathophysiologie

Durch die unter 1.1.2 angeführten Mutationen wird relativ zum Natriumhaushalt inadäquat zu viel Aldosteron von der Aldosteronsynthese synthetisiert. Effektororgane des Aldosteron-Exzesses sind primär Zellen der Verbindungstubuli und Sammelrohre der Nieren. Hier erfolgt eine Bindung an den Mineralokortikoid-Rezeptor. Hierdurch erfolgt eine erhöhte Induktion des Gens für den ENaC, einen Natriumkanal [18]. Durch das Konzentrationsgefälle nach intrazellulär gelangt Natrium in die Tubuluszellen [18]. Gleichzeitig diffundiert Kalium durch den ROMK, einem Kaliumkanal, aus der Sammelrohr- bzw. Verbindungstubulus-Zelle in das Lumen [18]. Dadurch kommt es zu den pathognomonischen Hypokaliämien. Durch den Natriumüberschuss erfolgt eine Verschiebung von intrazellulärem und interstitiellem Wasser in das arterielle Gefäßsystem, wodurch sich die Hypertonie beim Primären Hyperaldosteronismus erklärt. Letztlich entsteht die metabolische Alkalose durch einen Verlust an H⁺-Ionen durch die zusätzliche durch Aldosteron hervorgerufene Steigerung der Transkription der H⁺-ATPase im distalen Tubulus [18]. In Abbildung 2 ist dargestellt, wie das RAAS-System beim Primären Hyperaldosteronismus gestört ist.

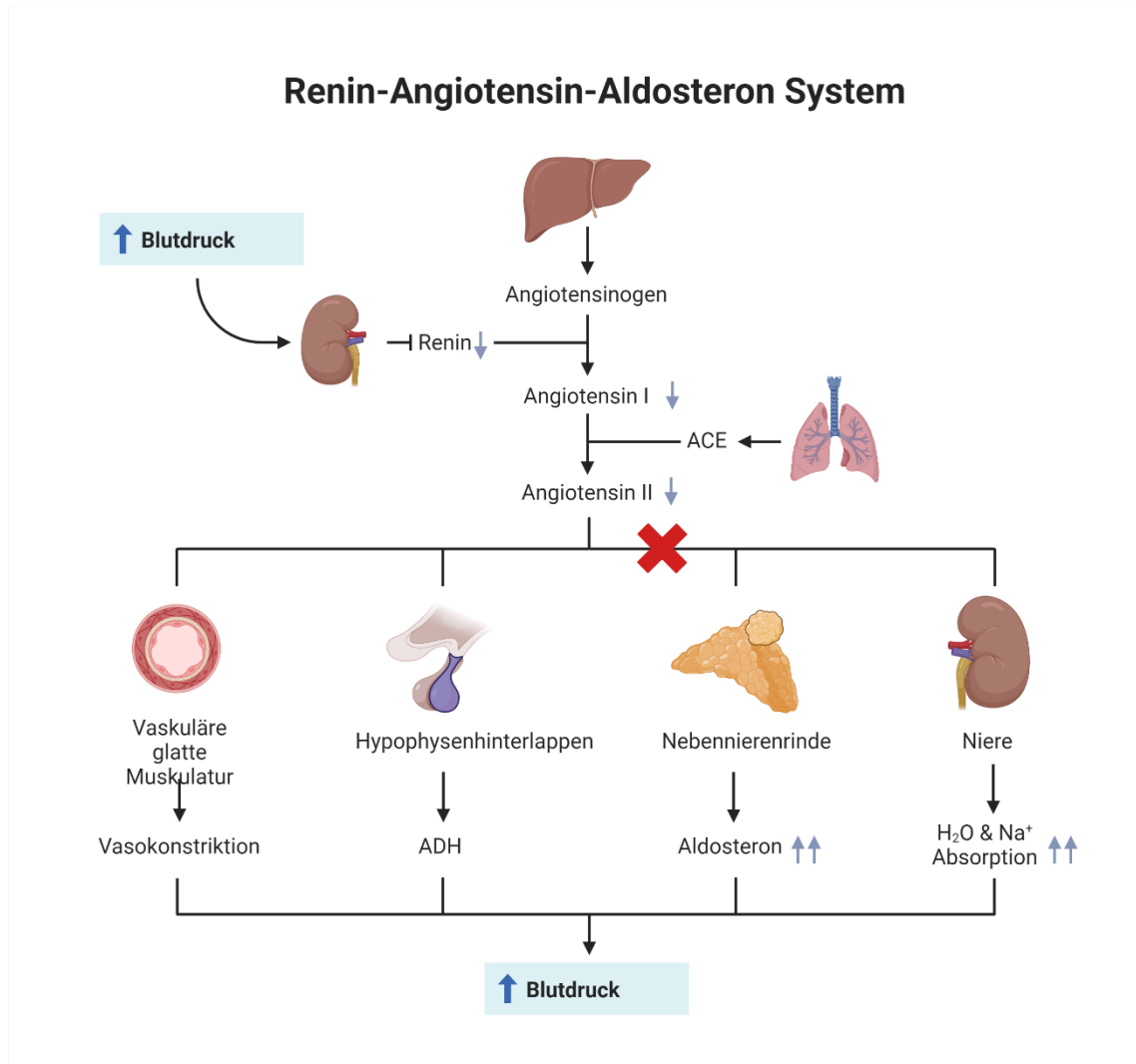


Abbildung 1: Schema des RAAS bei Primärem Hyperaldosteronismus. Im physiologischen Fall würde ein erhöhter Blutdruck zu einem Abfallen der Renin-Produktion im Vas efferens der Nierenarterien führen, wodurch eine geringere Produktion von Angiotensin I folgt. Infolgedessen könnte weniger Angiotensin II synthetisiert werden. Hierdurch fällt im physiologischen Fall die Aktivierung der Zona glomerulosa zur Aldosteronproduktion geringer aus. Beim Primären Hyperaldosteronismus erfolgt die Aldosteronproduktion weitestgehend autonom vom Renin und es kommt zum bereits beschriebenen Pathomechanismus. Adapted from “Renin-Angiotensin System”, by BioRender.com (2023). Retrieved from <https://app.biorender.com/biorender-templates>

Darüber hinaus hat Aldosteron aber auch Wirkung in anderen Effektororganen, wie dem Kolon, dem Myokard oder den Gefäßen [18].

1.1.4 Klinik

Die typische Trias aus metabolischer Alkalose, Hypokaliämien und Hypertonie muss nicht immer vorliegen. In jüngerer Zeit werden vermehrt auch mildere Formen des PA diagnostiziert, die nicht alle drei Kardinalssymptome aufweisen [19]. Die Krankheitsschwere ist in der Regel schwerer ausgeprägt in Patientinnen und Patienten, die eine lateralisierte Form des PA, wie z.B. ein APA aufweisen [20].

Durch einen lateralisierten PA werden oft ausgeprägtere Hypokaliämien verursacht, die die Gefahr von lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen bergen. Zudem liegt in dieser Gruppe häufiger eine höhergradige Hypertonie vor, die adverse kardiovaskuläre Events wie Apoplexien bedingen und stärkere Endorganschäden hervorrufen können.

Endorganschäden und Komorbiditäten, die bei Conn- Patientinnen und Patienten gehäuft auftreten und in der Literatur beschrieben sind, umfassen die linksventrikuläre Hypertrophie [21], Mikroalbuminurie und Nierenschäden [22], Vorhofflimmern [21], kardiovaskuläre Events, wie Myokardinfarkte und Apoplexien [21], das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) [23], aber auch psychische Erkrankungen wie Depression oder Angststörungen [24]. Das Spektrum der Erkrankungen, die neben der charakteristischen Hypertonie auftreten, ist breit gefächert.

In jüngster Zeit gab es Anstrengungen, die Pathophysiologie dieser Komorbiditäten besser aufzuklären, wobei der Fokus vor allem auf dem Aldosteronexzess lag [21], [24], [25]. Andere Ansätze beschäftigen sich jedoch zusätzlich mit einem Phänomen, das bis heute in seiner Pathophysiologie noch nicht abschließend geklärt ist - der Cortisol Co-Sekretion. Bei manchen Patientinnen und Patienten mit PA kann es zusätzlich zum Aldosteronexzess noch zu einem Überschuss an Cortisol, einem Glukokortikoid, welches in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet wird, kommen. Es gibt eine Bandbreite an Schätzungen, wie prävalent diese Co-Sekretion tatsächlich in der Kohorte der PA- Patientinnen und Patienten vertreten ist. Veröffentlichungen gehen von Werten zwischen 12% [26] und 26,8% [27] aus, während manche Veröffentlichungen weit höhere Prozentsätze postulieren [28]. Analog zur Abklärung eines Hyperkortisolismus stehen drei Screeningtests zur Verfügung. Diese Tests umfassen den aktuellen Goldstandard, den Dexamethason-Hemmtest, das spätnächtliche Speichelcortisol sowie das Cortisol aus einem 24-Stunden-Sammelurin. Es hat sich etabliert, von einer Co-Sekretion zu sprechen, wenn erhöhte Cortisol-Werte im Dexamethason-Hemmtest detektiert werden können [29], analog zur Leitlinie zur diagnostischen Abklärung eines Hyperkortisolismus [30], [31]. Die Leitlinie diskutiert verschiedene Grenzwerte für den Niedrigdosis-Dexamethason-Hemmtest mit 1mg. Um eine ausreichende diagnostische Sensitivität zu haben, empfiehlt die Leitlinie einen Grenzwert von 1,8 µg/dl zu verwenden. Höhere Cut-offs haben bis zu 15% der Patientinnen und Patienten mit klinisch relevantem Hypercortisolismus fälschlicherweise als gesund klassifiziert. Zusätzlich können auch die Cortisol-Konzentration im spätnächtlichen Speichel oder aus dem 24h-Sammelurin zur Einschätzung der Schwere einer Cortisol Co-Sekretion beim Conn-Syndrom herangezogen werden [29].

Es konnten bisher Assoziationen zwischen der linksventrikulären Hypertrophie [32], sowie metabolischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ II [28] und Adipositas [28] geschaffen werden. Hierbei ist anzumerken, dass die Cortisol-Konzentrationen, die in den diagnostischen Verfahren gemessen werden, geringer sind, als jene, die man bspw. bei Cushing-Patienten (autonomer Cortisol exzess) messen würde [33].

Aufgrund der Hyperaldosteronismus-indizierten Endorganschäden ist es von höchster Wichtigkeit, Patientinnen und Patienten mit PA frühzeitig und korrekt zu diagnostizieren, um die Dauer der Hormonexzesse mit einer adäquaten Therapie so kurz wie möglich zu halten. Besonders für Personen mit lateralisiertem PA ist dies essentiell, da sie nicht nur durchschnittlich eine höhere Krankheitslast durch höhere Aldosteronkonzentrationen haben, sondern auch eine tatsächliche biochemische und zum Teil auch klinische Heilungsperspektive durch unilaterale Adrenaektomie (ADX) haben [34]. Für diese Gruppe können durch eine eingehende Diagnostik besonders ausgeprägte Endorganschäden und Komorbiditäten vermindert werden.

1.2 Diagnostik und Subtypendifferenzierung

Die Diagnostik eines Primären Hyperaldosteronismus ist laut aktueller Leitlinie [35] ein mehrstufiger Prozess. Da der PA zur Zeit häufig erst nach einigen Jahren als Ursache einer Hypertonie in Betracht gezogen wird [36], [37], nehmen Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Vorstellung in einem spezialisierten Zentrum häufig Medikamente ein, die diese diagnostischen Maßnahmen durch Beeinträchtigung des RAAS stören und verfälschen können. Die Medikation sollte daher vor Beginn der diagnostischen Maßnahmen auf testgerechte Arzneistoffe umgestellt werden. Aktuell werden die Wirkstoffe Verapamil, Doxazosin, Urapidil und Dihydralazin als minimal- bzw. nicht-beeinflussend eingestuft [35].

1.2.1 Diagnostischer Algorithmus

Laut der aktuellen Leitlinie der Endocrine Society [35] sollen Menschen für das Conn-Syndrom gescreent werden, die eine schwer einstellbare Hypertonie haben. In der Leitlinie werden Patientinnen und Patienten dieser Gruppe entweder so definiert, dass unter dreifach oder höhergradiger antihypertensiver Therapie keine Normotension herrscht oder dass mithilfe von vier oder mehr Antihypertensiva eine Normotension erreicht werden konnte. Des Weiteren sollten Personen, die ein Inzidentalom der Nebenniere und eine Hypertonie aufweisen, sowie Patientinnen und Patienten mit einem Obstruktiven Schlafapnoe Syndrom (OSAS) und einer Hypertonie eine Diagnostik für den Primären Hyperaldosteronismus erhalten. Eine positive Familienanamnese für einen Primären Hyperaldosteronismus, ein frühes Auftreten von Hypertonie oder einem kardiovaskulären Event bedarf ebenso einer Abklärung für das Conn-Syndrom.

Am Anfang des diagnostischen Algorithmus steht die Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ) unter testgerechter antihypertensiver Therapie als Screeningtest. Bringt die Untersuchung ein pathologisches Ergebnis zustande, wird in der Regel ein Bestätigungstest durchgeführt. Gängige Verfahren sind der intravenöse Kochsalzbelastungstest, der Captopril-Test, der orale Kochsalzbelastungstest und der Fludrocortison-Test. Letztere beiden werden in der Praxis seltener durchgeführt, da ihre Durchführung in der Routinediagnostik wenig praktikabel ist. Der intravenöse Kochsalzbelastungstest und der Captopriltest können jedoch trotz ihrer guten Praktikabilität Nebenwirkungen durch das Umstellen der Medikamente oder die Prozedur an sich aufweisen, wobei der Kochsalzbelastungstest häufiger als der Captopril-Test zu unerwünschten Nebenwirkungen, vor allem in Bezug auf Hypertonie, führt [38]. Daher ist der Captopril-Test eher für Patientinnen und Patienten mit sehr hohem Blutdruck und Herzinsuffizienz geeignet [38].

Bei einem pathologischen Ergebnis des Bestätigungstests wird eine Schnitt-Bildgebung (leitliniengerecht ein natives CT) der Nebennieren durchgeführt. Unabhängig der Entität, die in der Bildgebung festgestellt wird, kann bei einer prinzipiellen Bereitschaft zu einer Adrenalektomie ein Nebennierenvenenkatheter zur Subtypendifferenzierung durchgeführt werden. Entsprechend des Ergebnisses wird die spezifische Therapie mittels Adrenalektomie bzw. MRA eingeleitet.

1.2.2 Subtypendifferenzierung mittels Nebennierenvenenkatheter

Der Nebennierenvenenkatheter ist zum jetzigen Zeitpunkt der Goldstandard, um eine Subtypendifferenzierung bei Patientinnen und Patienten mit Primärem Hyperaldosteronismus durchzuführen [35]. Über die Vena femoralis wird ein Katheter über die Vena iliaca communis in die Vena cava inferior eingebracht, um von dort auf der linken Seite über die Vena renalis sinistra in die Vena suprarenalis sinistra zu gelangen. Rechtsseitig kann direkt über die Vena cava inferior die

Vena suprarenalis dextra erreicht werden. Es erfolgt eine Blutentnahme aus den Venae suprarenales [39]. Um eine Aussage über den Subtyp zu treffen, muss man sich verschiedener Indices bedienen.

Um festzustellen, ob die Venae suprarenales korrekt punktiert und selektiv getroffen wurde, muss der Selektivitätsindex berechnet werden [35]. Hierfür wird jeweils der Cortisolwert aus der linken und rechten Vena suprarenalis durch den in der Vena cava inferior gemessenen Wert dividiert. Die Grenzwerte unterscheiden sich je nachdem ob eine ACTH-Stimulation stattgefunden hat. Ohne Stimulation ist ein Wert von mindestens 2 und mit Stimulation ein Wert von mindestens 4 angezeigt. Um nun festzustellen, ob eine lateralisierte, also unilaterale Erkrankung, vorliegt, muss der Lateralisationsindex berechnet werden. Hierfür wird der Quotient aus Aldosteron und Cortisol der einen Seite durch den Quotienten aus Aldosteron und Cortisol der anderen Seite dividiert. Für die Diagnose einer lateralisierten Erkrankung wird in der Leitlinie ein Wert von mindestens 4 angegeben [35].

Um nun sicher zu gehen, dass die Unterschiede, die gemessen wurden, nicht auf zirkadiane Ursachen oder Stressoren zurückzuführen sind, muss betrachtet werden, ob eine kontralaterale Suppression vorliegt. Eine kontralaterale Suppression ordnet qualitativ die Hemmung der Ausschüttung von Aldosteron auf der nicht lateralisierten Seite bei lateralisierter Erkrankung ein. Diese kann relativ oder absolut ausfallen. Sie wird berechnet indem man den Quotienten aus Aldosteron und Cortisol auf einer Seite durch den Quotienten aus Aldosteron und Cortisol aus der Peripherie (Vena cava inferior) dividiert.

Nebennierenvenenkatheter können basal oder unter ACTH-Stimulation stattfinden. Ungefähr 55% der Zentren, die regelmäßig die Nebennierenvenen katheterisieren, stimulieren diese vor der Blutentnahme mithilfe von ACTH [40].

1.2.3 Neue diagnostische Ansätze

Obwohl die Bildgebung in der aktuellen Leitlinie aus 2016 [35] nur eine untergeordnete Rolle spielt gibt es neue bildgebende Ansätze, um eine Aldosteron-produzierende Raumforderung zu identifizieren. Vor allem nuklearmedizinisch haben sich seit 2018 vielversprechende Tracer hervor getan (bspw. CXC chemokine receptor type 4 [41] und ^{11}C -Metomidate[42], [43]), die im PET-CT mit einer vergleichbaren Sensitivität im Vergleich zum NNVK Patientinnen und Patienten zu identifizieren. Da diese Ansätze jedoch noch relativ neu sind, werden sie in der Regel nur im Heilversuch bei unklaren Ergebnissen im NNVK eingesetzt. Gründe hierfür können wiederholte, technisch erfolglose NNVK sein oder Diskrepanzen zwischen der Seite des Tumors in der Bildgebung und dem Ergebnis des NNVK. Die intensive Forschung an Alternativen zum aktuellen Goldstandard zeigt jedoch klar auf, dass der Bedarf an einem weniger technisch-fordernden Diagnostikum hoch aktuell ist.

1.3 ACTH-Stimulation

1.3.1 Die Rolle der ACTH-Stimulation bei der Subtypendifferenzierung

Die Rolle der ACTH-Stimulation bei der Subtypendifferenzierung mittels Nebennierenvenenkatheter wird in der Fachwelt kontrovers diskutiert.

Während es möglich ist, mithilfe einer maximalen Stimulation der Nebennieren zirkadiane und pulsatile Effekte zumindest weitestgehend zu eliminieren, haben sich international keine einheitlichen Cut-Offs für den Selektivitäts- und Lateralisationsindex unter ACTH-Stimulation etabliert [44]. In der AVIS-2-Studie [44] wurde verstärkt auf eben diese Problematik eingegangen und systematisch-multizentrisch untersucht, welche Grenzwerte eine sinnvolle Diagnostik ermöglichen. In dieser Studie konnte ein Selektivitätsindex von 5,0 als sinnvoller Grenzwert identifiziert werden [44]. In der Studie kristallisierte sich ebenfalls heraus, dass die ACTH-Stimulation zu einer geringeren Rate an lateralisierten Befunden im Vergleich zum unstimulierten NNVK führt [44]. Dies ist wohl vor allem dem geschuldet, dass sich das Aldosteron im Vergleich zum Cortisol weniger stark durch ACTH-Derivate stimulieren lässt und infolgedessen seltener eine signifikante Lateralisation beobachtet werden kann [44].

Aktuell wird in der Fachwelt auch der Einfluss einer Cortisol Co-Sekretion auf die verschiedenen Indices des NNVK diskutiert. Es gibt Daten, die darauf hinweisen, dass eine Co-Sekretion zu einem verfälschten Lateralisationsindex führen kann [29]. Lateralisierte Formen des PA könnten hier im NNVK durch die erhöhte Cortisol-Sekretion fälschlicherweise als nicht-lateralisierte Formen diagnostiziert werden. Dieser Einfluss ist bei gering ausgeprägter Cortisol Co-Sekretion jedoch wahrscheinlich von geringem Einfluss [45]. Inwiefern sich die Cortisol Co-Sekretion auf einen ACTH-stimulierten NNVK auswirkt, ist jedoch zum aktuellen Zeitpunkt nicht hinreichend untersucht.

Um die Einflüsse der Cortisol Co-Sekretion und den stärkeren Einfluss des ACTH auf das Cortisol auf den NNVK als mögliche Fehlerquelle zu eliminieren, gab es Vorstöße andere adrenale Hormone zur Indexberechnung heranzuziehen. Bisher wurden die Katecholaminabbauprodukte aus dem Nebennierenmark, die Metanephrine und die Normetanephrine [46] sowie das Androgen Androstendion aus der Zona reticularis der Nebenniere [47] als Alternative zum Cortisol in der Indexberechnung untersucht. Trotz zum Teil vielversprechender Ergebnisse und den möglichen Einflussfaktoren auf das Cortisol konnte sich jedoch keines der alternativen Hormone bzw. Hormonabbauprodukte in der klinischen Praxis durchsetzen.

Die Schwächen des Cortisols in der Indexberechnung können zu Fehldiagnosen beim NNVK beitragen. So ist es denkbar, dass Patientinnen und Patienten adrenaletomiert werden, die tatsächlich eine nicht-lateralisierte Form des PA haben. Sie können daher nicht durch eine operative Therapie geheilt werden und sind weiterhin einem Aldosteronexzess ausgesetzt, der ein ungünstigeres kardiovaskuläres Risikoprofil für die Patientinnen und Patienten bedeutet.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der NNVK ein komplexes, teures Diagnostikum ist, dessen Durchführung und Interpretation eines großen Erfahrungswertes bedarf. Zudem besteht seit Jahren ein Dissens darüber, ob der NNVK mit oder ohne ACTH-Stimulation durchgeführt werden soll und welche Grenzwerte für die entsprechenden Indices gelten sollen. Daher ist es ein großes Anliegen der aktuellen Forschung zum einen den diagnostischen Algorithmus zu vereinfachen und zum anderen eine Subtypendifferenzierung auch an weniger spezialisierten Zentren zu ermöglichen.

Diagnostische Verfahren zu identifizieren, die eine Subtypendifferenzierung für kleinere, weniger spezialisierte Zentren ermöglichen, ist ein Kernthema der klinischen Forschung am Primären Hyperaldosteronismus.

Der Rezeptor, der wohl maßgeblich für die Stimulierbarkeit der Aldosteronproduktion durch ACTH verantwortlich ist, ist der MC2-Rezeptor [48], [49], [50]. Unterschiedliche Forschungsgruppen ha-

ben eine unterschiedliche Verteilung von MC2-Rezeptoren zwischen den verschiedenen Subtypen des Primären Hyperaldosteronismus gefunden [48], [49], [50], [51]. So finden sich bei Patientinnen und Patienten mit BAH weniger MC2-Rezeptoren in der Zona glomerulosa als bei solchen mit APA [49], [51].

Daher ist der Ansatz verschiedener Arbeiten [51], [52], [53], [54] gewesen, präoperativ einen ACTH-Stimulationstest durchzuführen um hiermit die Subtypendifferenzierung mittels Nebennierenvenenkatheter zu unterstützen bzw. möglicherweise sogar zu ersetzen. Hierfür wurden bei Jiang et al. und Sonoyama et al. eine Unterdrückung der körpereigenen ACTH-Produktion mittels 1mg low-dose Dexamethason-Suppression durchgeführt. Stimuliert wurde mit 250 µg bzw. 500 µg ACTH (Jiang et al.). Der Beobachtungszeitraum betrug 120 min. mit halbstündig durchgeführten Blutentnahmen. Den höchsten prädiktiven Mehrwert konnte das stimulierte Aldosteron bei Jiang et al. (Jiang et al.: 77,9 ng/dl, Sensitivität: 76,8%, Spezifität: 87,2%; Sonoyama et al.: 37,9 ng/dl, Sensitivität: 91,3%, Spezifität: 80,6%) bzw. der Quotient aus stimuliertem Aldosteron und stimuliertem Cortisol (Moriya et al.: 18,3; Sensitivität: 83%, Spezifität: 88%) hervorbringen.

Ein zweistündiger ACTH-Stimulationstest unter Dexamethason-Suppression bedeutet einen größeren zeitlichen und logistischen Aufwand, was die Frage aufwirft, ob im Rahmen eines regulären ACTH-Stimulationstests mit 30 min. Beobachtungszeit ohne Dexamethason-Suppression des körpereigenen ACTH auch eine diagnostisch wertvolle Aussage über den Subtyp des Primären Hyperaldosteronismus getroffen werden könnte und ob diese Methode die Subtypendifferenzierung mittels Nebennierenvenenkatheter womöglich sogar ersetzen könnte.

1.3.2 Die Rolle der ACTH-Stimulation nach Adrenalektomie

Der ACTH-Stimulationstest hat sich als Diagnostikum etabliert, um nach Adrenalektomie Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die postoperativ nebenniereninsuffizient sind [55], [56]. Es hat sich gezeigt, dass etwa 27% der Patientinnen und Patienten bei einem ACTH-Test, der innerhalb der ersten Woche nach Adrenalektomie durchgeführt wurden, als nebenniereninsuffizient eingestuft werden können [55]. Folglich sind etwa 1/3 der adrenalektomierten Patientinnen und Patienten gefährdet, eine potentiell lebensbedrohliche Addison-Krise zu entwickeln. Daher hat es sich in manchen Zentren bereits etabliert, standardmäßig postoperative ACTH-Stimulationstests durchzuführen, um diese Gruppe entsprechend zu identifizieren, zu therapieren und zu schulen. In diesem Zusammenhang sind für die vorliegende Fragestellung folglich auch die basalen und stimulierten Serum-Cortisolwerte von Relevanz.

1.4 Therapie und Behandlungserfolg

1.4.1 Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten und Adrenalektomie

Es stehen verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung, die mithilfe der Subtypendifferenzierung und unter Einbezug der Wünsche von Patientinnen und Patienten angewandt werden können (siehe 1.2.1).

Personen mit einer BAH werden laut Leitlinien mit Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten behandelt, während Patientinnen und Patienten mit einem APA die MRA-Therapie und die Adrenalektomie der betroffenen Nebenniere als spezifische Therapieoptionen angeboten werden können [35]. Die Adrenalektomie wäre bei dieser Kohorte ein kausaler Ansatz für die Erkrankung und macht es möglich, Patientinnen und Patienten von ihrem PA zu heilen und für diese Kohorte die

kardiovaskulären und metabolischen Komplikationen eines andauernden Aldosteron-Exzess zu schmälern ohne die lebenslange Einnahme eines MRA dafür in Kauf nehmen zu müssen.

1.4.2 Primary Aldosteronism Surgical Outcome (PASO)-Kriterien

2017 wurden internationale Konsens-Kriterien für Patientinnen und Patienten mit lateralisierter Erkrankung entwickelt, die sich einer Adrenalektomie unterzogen haben [34]. Diese sogenannten Primary Aldosteronism Surgical Outcome Criteria oder PASO-Kriterien dienen der Erfolgsstratifizierung der Operation bezogen auf die biochemische und klinische Remission der Patientinnen und Patienten. In den Methoden unter Kapitel 2.3 werden die PASO-Kriterien im Detail beschrieben und erläutert.

Es ist von akuter Relevanz frühestmöglich zu eruieren, welche Patientinnen und Patienten wahrscheinlich eine biochemische Persistenz des PA erleben, um diesem Kollektiv eine spezifische Therapie mit MRA zukommen zu lassen, um die in 1.1.4 angesprochenen Endorganschäden und Komorbiditäten möglichst gering zu halten. Hierfür ist es in den PASO-Kriterien, vorgesehen, dass die adrenalectomierten Patientinnen und Patienten nach sechs bis zwölf Monaten im Rahmen einer Nachsorgeuntersuchung mithilfe eines ARQs bzw. eines Kochsalzbelastungstests biochemisch auf die Persistenz des PA untersucht werden. Die Umstellung auf testgerechte Medikation zur Remissionskontrolle und der personelle und zeitliche Aufwand eines Kochsalzbelastungstests kann aus der klinischen Erfahrung auf einige Personen abschreckend wirken. Wenn im Rahmen des ursprünglichen perioperativen Krankenhausaufenthalt bereits mitgeteilt werden könnte, inwiefern ein erhöhtes Persistenzrisiko besteht, wäre die Notwendigkeit der Nachsorge sicherlich besser zugänglich für die Betroffenen und könnte Personen, die ein niedriges Persistenzrisiko haben, unnötige Besuche in einem spezialisierten Zentrum mit aufwendigen Untersuchungen ersparen.

1.5 Gegenstand der vorliegenden Untersuchung

1.5.1 Fragestellungen und Hypothesen

In Abschnitt 1.3 wurde bereits das Potential und die derzeitige Nutzung des ACTH-Stimulationstests prä- und postoperativ beschrieben. Gegenstand dieser Arbeit sollte es daher sein zu untersuchen, inwiefern der postoperative Einsatz des ACTH-Stimulationstests eine zeitnahe Remissionseinschätzung nach Adrenalektomie gewährt.

In dieser Arbeit verfolge ich die Hypothese, dass der ACTH-Stimulationstest ein sensitives Diagnostikum ist, um postoperativ innerhalb der ersten Woche nach Operation eine ausbleibende oder partielle biochemische Remission vorherzusagen. Diese Hypothese soll anhand von vier Arbeitspaketen untersucht werden.

1. Zuerst sollen das basale und das stimulierte Serum-Cortisol im ACTH-Test auf ihre Sensitivität und Spezifität für eine ausbleibende oder partielle biochemische Remission hin untersucht werden. Da das Serum-Cortisol für die Diagnostik einer Nebennierenrindensuffizienz herangezogen wird, ist es von Interesse zu untersuchen, ob auch ein diagnostischer Mehrwert für die Remissionsbestimmung identifiziert werden kann.

2. Auch das basale Plasma-Aldosteron nach Adrenalektomie soll untersucht werden. Ishihara et.al. [57] konnten zeigen, dass das basale Aldosteron nach Operation bereits einen prädiktiven Mehrwert für die Vorhersage einer vollständigen biochemischen Remission hat. Daher wird dieser Parameter untersucht.
3. In einem weiteren Schritt soll das stimulierte Aldosteron untersucht werden. In 1.3.1 wurde bereits beschrieben, dass MC2-Rezeptoren vermehrt auf Nebennieren vorkommen, die eine Pathologie im Sinne eines PA haben. Daher könnte es so möglich sein, mithilfe der ACTH-Stimulation postoperativ Nebennieren zu identifizieren, die sich stärker stimulieren lassen als es gesunde Nebennieren tun würden. Damit könnte eine weiterhin erkrankte, verbliebene Nebenniere identifiziert werden.
4. Zum Schluss sollen Einflussfaktoren untersucht werden, die die Diagnostik mittels ACTH-Stimulationstest beeinflussen könnten. Die zu untersuchenden möglichen Störfaktoren sollen das Geschlecht, den Hypokaliämiestatus, die Bildgebung und das Vorliegen einer Nebennierenrindeninsuffizienz umfassen.

2. Material und Methoden

2.1 Kohorte

2.1.1 Rahmenbedingungen und Rekrutierung

Bei dem deutschen Conn-Register handelt es sich um eine angemeldete, multizentrische Registerstudie, die seit 2006 fortlaufend durchgeführt wird. Das Studienprotokoll wurde von der Münchener Ethikkommission angenommen. Seit Beginn der Studie werden Patientinnen und Patienten überwiegend prospektiv rekrutiert und halbjährlich bzw. jährlich zu Nachsorgeuntersuchungen eingeladen. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten haben ihre schriftliche, informierte Einwilligung erklärt.

Die Patientinnen und Patienten -Kohorte dieser Untersuchung setzt sich aus Personen zusammen, die im Zeitraum von 2015 bis 2021 ins Deutsche Conn-Register eingeschlossen wurden, eine Adrenalectomie erhalten haben, einem postoperativen ACTH-Test unterzogen wurden und eine vollständige Nachsorge-Untersuchung nach sechs bis zwölf Monaten post operationem im LMU Klinikum München durchgeführt haben.

2.1.2 Probanden

Im Zeitraum von 2015 bis 2021 hatten 100 Patientinnen und Patienten einen postoperativen ACTH-Stimulationstest, bei dem neben dem Serum-Cortisol auch die PAC bestimmt wurde und vollständige Nachsorgeuntersuchungen vorliegen, um eine biochemische und klinische Remission nach PASO-Kriterien zu bestimmen.

2.2 ACTH-Stimulationstest und Assays

2.2.1 ACTH-Stimulationstest

Für die Durchführung des Standard-ACTH-Stimulationstests sitzen Patientinnen und Patienten vor Injektion des Bolus 15 min mit aufrechtem Oberkörper. Daraufhin erfolgt die erste Blutentnahme über einen peripheren Venenkatheter oder eine Kanüle zum Zeitpunkt 0 min. Danach werden intravenös 250 µg Synacthen®, einem synthetischen ACTH-Derivat mit Arzneistoffnamen Tetra-cosactid, appliziert. Nach 30 min erfolgt eine zweite venöse Blutentnahme.

Es werden pro Blutentnahme eine EDTA-Plasma- und eine Serumprobe gewonnen. Mithilfe eines kommerziellen DiaSorin Chemoilumineszenz Immunoassays wurden basale sowie stimulierte Aldosteron- und Cortisolwerte bestimmt. Das Aldosteron wird im Blutplasma, das Cortisol im Serum gemessen. Zusätzlich wurde der prozentuale Anstieg von Aldosteron nach Stimulation in Prozent und der Quotient aus stimuliertem Aldosteron dividiert durch das stimulierte Cortisol berechnet.

Assay-bedingt haben sich die folgenden Cut-Off Werte für das Cortisol nach ACTH-Stimulation etabliert, wie bereits in Heinrich et al. 2019 beschrieben [55]. Eine schwerwiegende Nebennierenrindeninsuffizienz wird bei einer Cortisol-Konzentration von $\leq 13,5$ µg/dl nach ACTH-Stimulation definiert. Eine moderate oder partielle Nebennierenrindeninsuffizienz wird attestiert, wenn die

Serum-Cortisol-Konzentration zwischen 13,5µg/dl und 17µg/dl liegt. Liegen die Serum-Cortisol-Konzentrationen über dieser Marke, wurde keine Nebennierenrindeninsuffizienz diagnostiziert.

Es wurde sich gegen eine Dexamethason-Suppression des körpereigenen ACTH und eine verlängerte Test- bzw. Beobachtungszeit entschieden, weil primärer Untersuchungsgegenstand sein soll zu evaluieren, ob ein standardmäßig durchgeführter Hochdosis-ACTH-Stimulationstest ausreicht, um eine Prädiktion für die klinische und biochemische Remission nach PASO-Kriterien postoperativ zu treffen. Zudem soll es Ziel sein, einen klinisch mit relativ geringen Kosten- und Personalaufwand durchzuführenden Test zu identifizieren, mit dessen Hilfe die formulierten Endpunkte eruiert werden können.

2.2.2 Assays

Zur Bestimmung von Aldosteron, Renin und Cortisol wurden kommerzielle Chemolumineszenz Immunoassays der Firma Diasorin (Liaison® XL Analyser) verwendet. Die Werte wurden durch die Mitarbeitenden des endokrinologischen Labors des LMU Klinikums Innenstadt unter Leitung von Dr. med. Martin Bidlingmaier durchgeführt. Die Intraassayvariabilität für Renin rangiert zwischen 2,52% und 4,87%, während diese Werte für Aldosteron von 2,1% zu 4,2% liegen. Die Firma gibt für die Interassayvariabilität des Renins Werte zwischen 7,01% und 13,03% an. Für das Aldosteron liegt die Interassayvariabilität zwischen 5,8% und 10,5%. Für das Cortisol liegen die Werte für die Intraassayvariabilität zwischen 3,5% und 4,9%. Für die Interassayvariabilität werden Werte zwischen 3,2% und 7,1% angegeben.

2.3 PASO-Kriterien

Bei den PASO-Konsens-Kriterien werden die biochemische und klinische Remission betrachtet. Die Remission kann pro Kategorie vollständig, partiell oder ausbleibend ausfallen. Die Evaluation findet sechs bis zwölf Monate nach der Adrenalektomie statt [34].

Für die klinische Remission betrachtet man den Blutdruck und die Antihypertensiva, die eingenommen werden. Letztere werden mithilfe von Defined Daily Dosis (DDD) der World Health Organisation anhand ihrer antihypertensiven Potenz miteinander verglichen. Eine DDD soll bei allen Antihypertensiva dieselbe Blutdrucksenkung hervorrufen, auch wenn sich die totale Dosierung unterscheidet [58].

Eine vollständige klinische Remission wird attestiert, sofern bei Patientinnen und Patienten eine Normotension ohne die Einnahme von antihypertensiver Medikation besteht. Als partielle klinische Remission betrachtet man eine gebesserte Hypertension unter weniger oder gleicher antihypertensiver Medikation oder eine gleichbleibende Hypertension unter Einnahme von weniger Antihypertensiva. Verschlechterte Hypertension unter gesteigerter oder gleichbleibender Bluthochdrucktherapie wird als ausbleibende klinische Remission definiert [34].

Für die biochemische Remission werden der Aldosteron-Renin-Quotient, die Kalium-Werte im Serum und ggf. das Ergebnis eines postoperativen Kochsalzbelastungstests herangezogen. Für eine vollständige biochemische Remission muss eine Normokaliämie und ein normalisierter Aldosteron-Renin-Quotient vorliegen. Ist der ARQ nicht normalisiert, muss ein Kochsalzbelastungstest ein physiologisches Ergebnis vorweisen. Partielle biochemische Remission wird erreicht, wenn Normokaliämie vorliegt und ein pathologischer, aber gebesserter ARQ oder Kochsalzbe-

lastungstest ermittelt wird. Die biochemische Remission gilt als ausbleibend, wenn Hypokaliämien weiterhin bestehen und ein gleichbleibender oder verschlechterter ARQ oder Kochsalzbelastungstest festgestellt wird [34].

In dieser Analyse wurden die vollständige Remission sowie die partielle und ausbleibende Remission als zwei Gruppen kategorisiert, wie es bereits in vorangegangenen Veröffentlichungen der Fall war [59], [60]. Dies erscheint dahingehend sinnvoll, als dass bei partieller und ausbleibender Remission von einem Persistieren der Erkrankung in unterschiedlicher Ausprägung ausgegangen werden muss.

2.4 Statistische Auswertung

Für kontinuierliche Variablen ist das Maß zentraler Tendenz, welches gewählt wurde, der Median. Die 25. und 75. Quartile sind bei diesem Maß angegeben. Kategoriale Variablen werden ganzzahlig oder in Prozent angeführt. Eine statistische Signifikanz wurde ausgesprochen, wenn der p-Wert $<0,05$ betrug. Um zwei verbundene, nicht-parametrische Variablen zu vergleichen wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Der Mann-Whitney U-Test wurde verwendet um zwei unverbundene, nicht parametrische Variablen miteinander zu vergleichen. Parametrische, unverbundene Variable wurden mithilfe des t-Tests für unverbundene Stichproben verglichen. Der t-Test für verbundene Stichproben wurde für verbundene, parametrische Stichproben benutzt.

Der Kruskal-Wallis-Test wurde verwendet, um signifikante Unterschiede zwischen mehr als 2 Gruppen bei verteilungsfreien, unabhängigen Variablen zu bestimmen.

Receiver operating characteristics (ROC)-Kurven-Analysen wurden durchgeführt. Hierbei wurden die postoperativen basalen und stimulierten -Serum-Cortisol- und PAC-Werte den klinischen und biochemischen PASO-Remissionen zugeordnet. Hierbei wurden die Fläche unter den Kurven (AUC) berechnet und die Sensitivität und Spezifität für die Subkategorie partielle oder ausbleibende Remission bestimmt. Die Sensitivität definiert sich als die Wahrscheinlichkeit, dass ein diagnostisches Verfahren Erkrankte tatsächlich als krank erkennt. Konträr bildet die Spezifität die Wahrscheinlichkeit ab, Gesunde tatsächlich als gesund zu erkennen.

Mithilfe des Youden-Index wurde für die unterschiedlichen Parameter der Cut-Off mit einem möglichst optimalen Verhältnis aus Sensitivität und Spezifität berechnet. Der höchste Wert für den Youden-Index soll den Cut-Off liefern, der Sensitivität und Spezifität gleich gewichtet und die höchsten Werte bei beiden Parametern identifiziert. Die Berechnung des Youden Index wird durch Formel 1 abgebildet.

$$\text{Youden} - \text{Index} = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$$

Formel 1: Berechnung des Youden-Index

Ein weiteres Kriterium, welches man zur Beurteilung des bestmöglichen Cut-Off-Wertes für die Analyse von Sensitivitäten und Spezifitäten heranziehen kann ist die Methode der Closest-to-top-left. Hierbei berechnet man den Koordinatenpunkt einer ROC-Kurve, welcher den geringsten Abstand zur oberen linken Ecke des Koordinatensystems aufweist. Wie das Kriterium berechnet wird, wird in Formel 2 aufgeführt.

$$Closest - to - top - left = \sqrt{(Sensitivität - 1)^2 + (Spezifität - 1)^2}$$

Formel 2: Berechnung des Closest-to-top-left-Kriteriums.

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 26 und 28 (IBM, Chicago, Illinois, USA). Die ROC-Kurven wurden mit Graph Pad Prism 9 (GraphPad Software; San Diego, Kalifornien, USA) erstellt.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1 Remissionsverteilung und Kohorte

3.1.1 Remissionsverteilung

Die untersuchte Kohorte der 100 Patientinnen und Patienten wurde folgendermaßen klassifiziert: 81 hatten eine vollständige, 13 eine partielle und sechs eine ausbleibende biochemische Remission nach PASO-Kriterien (siehe Abbildung 2). Klinisch zeigten 28 Patientinnen und Patienten eine vollständige, 60 eine partielle und 12 Patientinnen und Patienten eine ausbleibende klinische Remission (siehe Abbildung 2).

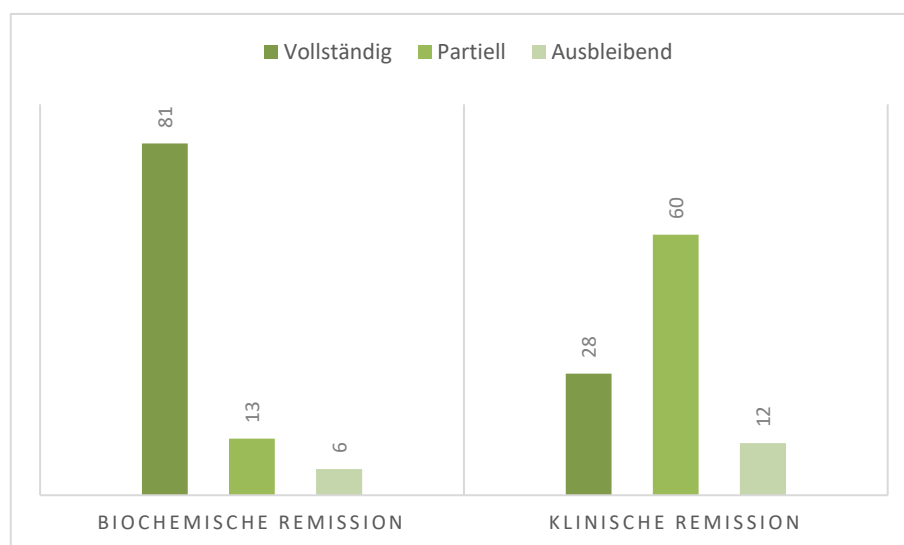


Abbildung 2: Biochemische und klinische Remissionsverteilung in der vorliegenden Kohorte. Auf der linken Seite ist die biochemische Remission aufgetragen, auf der rechten die Klinische Remission. In der jeweiligen Remissionskategorie befinden sich von links nach rechts die Kategorien vollständig, partiell und ausbleibend.

3.1.2 Kohorte

Im Folgenden wurde die Kohorte in die Subkohorten vollständige Remission und partielle bzw. ausbleibende Remission eingeteilt, wie es auch im PASO-Score Anwendung findet [59]. Die anthropometrischen Daten der Kohorte und gängige Laborwerte bei Betrachtung des Primären Hyperaldosteronismus sowie der präoperative Blutdruck sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Patientencharakteristika (n=100)	n	Gesamt	Klinische Remission				Signifikanzniveau p	Biochemische Remission				Signifikanzniveau p
			Vollständige klinische Remission (n=28)	Partielle oder ausbleibende klinische Remission (n=72)				Vollständige biochemische Remission (n=81)	Partielle oder ausbleibende biochemische Remission (n=19)			
Geschlecht (männlich/weiblich)	100	53/47	8/20	45/27			0.003	43/38	10/9			0.97
Alter	100	50.4 (44.5; 58.4)	49.8 (35.7; 56.8)	51.1 (45.7; 59.9)			0.15	52.5 (44.5; 58.7)	46.9 (40.6; 58.1)			0.32
Kreatinin [mg/dl]	100	0.8 (0.7; 1.0)	0.75 (0.6; 0.88)	0.9 (0.8; 1.0)			<0.001	0.8(0.7; 1.0)	0.9 (0.7; 1.0)			0.62
Natrium [mmol/l]	100	142 (140; 144)	142 (141; 144)	142 (140; 144)			0.59	142.0 (140.5; 144.0)	142.0 (140.0; 143.0)			0.40
Kalium [mmol/l]	100	3.2 (2.93; 3.7)	3.2 (2.9; 3.4)	3.3 (3.0; 3.7)			0.28	3.2 (2.9; 3.65)	3.4 (3.1; 3.8)			0.20
Systolischer Blutdruck [mmHg]	100	148.5 (137.3; 162.8)	142 (129.5; 146.8)	152 (143.5; 165.3)			<0.001	148 (137.0; 161.6)	149.0 (139.5; 170.0)			0.67
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	100	94 (85.0; 103.0)	87 (83; 96)	95 (87.3; 105)			0.007	93 (85.5; 102.0)	95.0 (83.0; 105.0)			0.74
Defined Daily Doses	100	2 (1.0; 3.19)	1.0 (0.5; 2.65)	2.0 (1.0; 3.88)			0.02	2 (1.0; 3.0)	2.0 (0.5; 3.5)			0.82
Aldosteron [pg/ml]	100	229.5 (155; 316.8)	295.5 (154.3; 361)	208 (155; 297)			0.25	234 (154; 332)	180 (157; 297)			0.56
Renin [mU/ml]	100	2.0 (2.0; 4.53)	2.0 (2.0; 3.15)	3.25 (2.0; 5.7)			0.006	2.0 (2.0; 4.8)	3.0 (2.0; 3.6)			0.74
ARQ [pg/mU]	100	73.9 (45.5; 118.5)	100.8 (58.9; 158.8)	65.5 (41.9; 98.5)			0.006	74.9 (43.6; 133.8)	66 (49.7; 90)			0.55
BMI [kg/m ²]	91	26.4 (23.4; 30.86)	24.2 (n=25; 22.5; 28.4)	27.5 (n=66; 24.5; 31.2)			0.05	26.2 (n=74; 23.1; 30.5)	29.1 (n=17; 24.8; 31.8)			0.17

Tabelle 1: Zusammenfassende Darstellung der Kohorte mit Unterteilung in vollständige und partielle bzw. abwesende biochemische sowie klinische Remission vor Adrenalectomie zur Baseline.

Bei der klinischen Remission lassen sich einige signifikante Unterschiede zwischen den Subkategorien feststellen. Das männliche Geschlecht war prozentual häufiger in der Gruppe der partiellen und ausbleibenden klinischen Remission zu finden. Das Kreatinin war in dieser Gruppe ebenfalls signifikant höher, ebenso der systolische und diastolische Blutdruck, die Defined Daily Doses, die Plasmareninkonzentration und der BMI. Der ARQ war in dieser Gruppe niedriger. Für die in Tabelle 1 dargestellten Parameter gab es bezogen auf die biochemische Remission keine signifikanten Unterschiede.

Die Parameter, die sich signifikant unterscheiden, sind kohärent mit jenen Parametern, die in den PASO-Score für klinische Remission einfließen [59]. Männer, Menschen mit einem höheren BMI, einer höheren Anzahl antihypertensiven Medikation und Endorganschäden fließen hier unter an-

derem ein. Die Endorganschäden der Niere werden in der Regel durch die Mikro- oder Makroalbuminurie ausgedrückt, jedoch kann das Kreatinin auch Ausdruck einer eingeschränkten Nierenfunktion sein, die auch als Folge einer längeren Hypertoniedauer angesehen werden kann. Ein nicht vollständig supprimiertes Renin findet sich eher in Patientinnen und Patienten mit BAH [19]. Daher werden diese Unterschiede als erwartbar und vereinbar mit vorangegangenen Forschungsergebnissen ein eingestuft.

3.2 Nebennierenvenenkatheter

In dieser Kohorte haben 95 der 100 Probandinnen und Probanden leitliniengerecht einen Nebennierenvenenkatheter erhalten. Bei fünf Personen gab es aufgrund der vorliegenden Befundkonstellationen die Möglichkeit den diagnostischen Prozess zu verkürzen und nach gesicherter Diagnose eines PA direkt eine Adrenalektomie durchführen zu lassen. Die Katheterisierungsindices werden in Tabelle 2 aufgeführt.

Parameter	n	Gesamt	Vollständige bi- ochemische Re- mission (n=77)	Partielle oder ausbleibende biochemische Remission (n=18)	Signifikanz p
Lateralisationsindex	95	14.22 (5.87; 30.74)	15.32 (5.89; 35.50)	7.89 (5.66; 16.96)	0.095
Selektivitätsindex rechts	95	6.34 (2.88; 32.35)	6.35 (2.86; 31.13)	7.84 (3.79; 33.71)	0.81
Selektivitätsindex links	95	6.72 (3.44; 29.38)	7.42 (3.50; 25.83)	4.76 (3.02; 36.29)	0.62

Tabelle 2: Katheterisierungsparameter der 95 Patientinnen und Patienten mit NNVK.

Es ist zu sehen, dass keine großen Unterschiede in den Selektivitätsindices der Patientinnen und Patienten mit vollständiger und jenen mit partieller oder ausbleibender Remission bestehen. Das bedeutet, dass eine gewisse Vergleichbarkeit bezogen auf die diagnostische Qualität besteht, da die Nebennierenvenen ähnlich selektiv punktiert wurden. Zu beachten ist, dass linksseitig ein minimal höherer Selektivitätsindex zu beobachten ist als rechts. Da es sich bei den durchführenden interventionellen Radiologinnen und Radiologen um erfahrene Untersucher in der Methode des Nebennierenvenenkatheters handelt, fällt es nicht weiter ins Gewicht, dass eine rechtsseitige Katheterisierung technisch schwieriger selektiv durchzuführen ist (bspw. durch akzessorische Lebervenen, welche im Röntgenbild wie eine Nebennierenvene imponieren können). Da dieser Unterschied in dieser Arbeit nicht signifikant ausfällt, gibt es keine Bedenken bzgl. einer Verzerrung der Ergebnisse aufgrund sich unterscheidender Selektivitätsindices.

Für den Lateralisationsindex sind Unterschiede zwischen den Remissionsgruppen zu erkennen, die jedoch nicht signifikant sind. Das Signifikanzniveau beim Vergleich der Lateralisationsindices bewegt sich jedoch im unteren Bereich. Der Lateralisationsindex ist tendenziell höher in der Gruppe der vollständigen Remission. Bei Betrachtung der Mediane für die biochemische Remission für die Gruppe der vollständigen biochemischen Remission lässt sich ein Lateralisationsindex >10 erkennen, womit leitliniengerecht von einer sicher lateralisierten bzw. unilateralen Erkrankung ausgegangen werden kann [35]. 65 von 77 Personen (84,4%), die einen NNVK erhalten haben und eine vollständige biochemische Remission hatten, zeigten einen Lateralisationsindex von >4. Gleichzeitig zeigten 16 von 18 Patientinnen und Patienten (88,9%) mit NNVK und partieller oder ausbleibender biochemischer Remission einen positiven Lateralisationsindex.

Es werden auch in der Gruppe der nicht-vollständigen biochemischen Remission Patientinnen und Patienten beobachtet, die Lateralisationsindices über 4 aufweisen. Maximal wird sogar ein Lateralisationsindex von 193 berechnet. Diagnostisch lassen sich diese Patientinnen und Patienten folglich mit dem Goldstandard-Diagnostikum NNVK nicht sicher von jenen unterscheiden, die tatsächlich eine lateralisierte Form des Primären Hyperaldosteronismus haben und sich mit der ADX kurieren lassen.

3.3 ACTH-Stimulationstest

Nach der Veranschaulichung und näheren Charakterisierung der Kohorte folgt nun die Analyse der Parameter des ACTH-Stimulationstests selbst, beginnend mit der Betrachtung des basalen und stimulierten Serum-Cortisols.

3.3.1 Basales und stimuliertes Serum-Cortisol

Zuerst wurde untersucht, ob es signifikante Unterschiede in den basalen und stimulierten Serum-Cortisolkonzentration der Gruppen vollständige und partielle/ausbleibende biochemische Remission gibt (zusammenfassend dargestellt in Tabelle 3). Das basale Serum-Cortisol zeigte zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede ($p=0,2$; zusammenfassend dargestellt in Tabelle 3). Auch die resultierende ROC-Kurve (Abbildung 3) bildet keine signifikanten Werte ab ($p=0,2$) und auch die AUC ist mit 0,6 (Tabelle 4) klein.

Das stimulierte Serum-Cortisol zeigt signifikante Unterschiede in den beiden Subgruppen vollständige biochemische Remission und partielle/ausbleibende biochemische Remission ($p=0,023$). Die hieraus resultierende ROC-Kurve (Abbildung 4) bildet signifikante Werte ab ($p=0,023$), zeigt jedoch trotzdem eine kleine AUC von 0,67 (Tabelle 4). Die hieraus resultierenden Sensitivitäten und Spezifitäten sind entsprechend niedrig. Bei einem optimalen Cut-Off nach Youden-Index von $20,6 \mu\text{g/dl}$ lässt sich eine Sensitivität von 89,5% bei einer niedrigen Spezifität von 48,1% erzielen (Tabelle 5). Nach dem Closest to top left corner Kriterium liegt der Cut-Off bei $23,5 \mu\text{g/dl}$ bei einer Sensitivität von 63,2% und einer Spezifität von 69,1% (Parameter dargestellt in Tabelle 5).

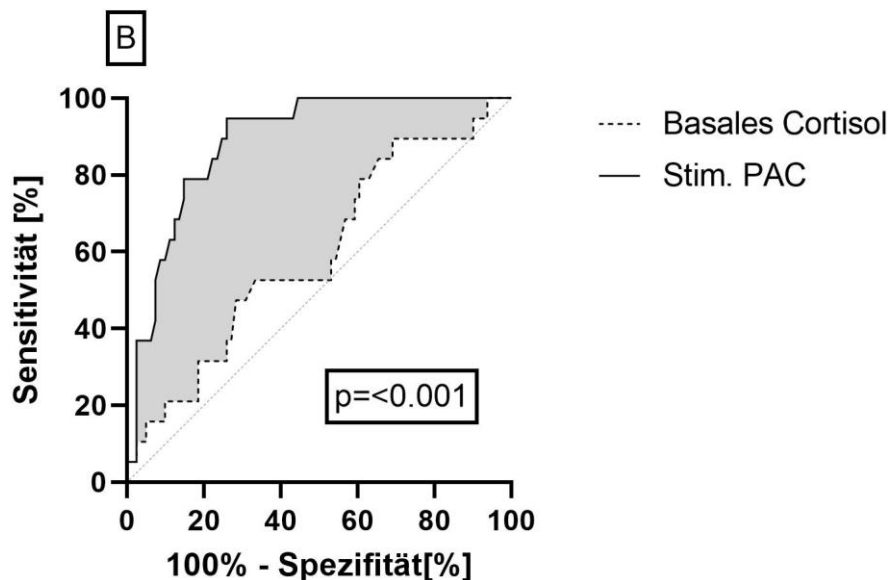


Abbildung 3: ROC-Kurve für den postoperativen ACTH-Stimulationstest bezogen auf die Prädiktion der biochemischen Remission. Dargestellt ist der Vergleich der stimulierten PAC (kontinu-

ierliche Linie) mit der basalen Serum-Cortisolkonzentration (gestrichelte Linie). Der p-Wert bezieht sich auf den Unterschied zwischen den beiden Variablen. Die graue Fläche stellt den AUC-Unterschied zwischen der stimulierten PAC und dem basalen Serum-Cortisol dar.

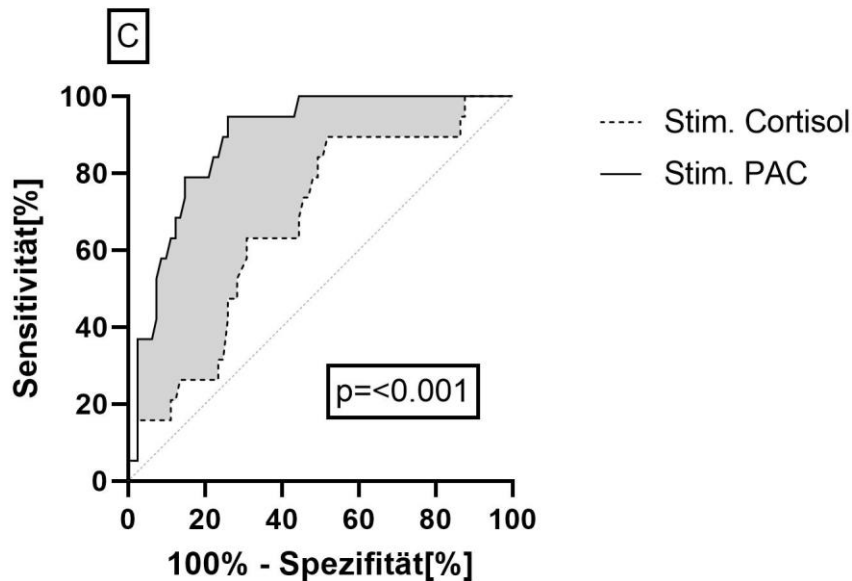


Abbildung 4: ROC-Kurve für den postoperativen ACTH-Stimulationstest bezogen auf die Prädiktion der biochemischen Remission. Dargestellt ist der Vergleich der stimulierten PAC (kontinuierliche Linie) mit der stimulierten Serum-Cortisolkonzentration (gestrichelte Linie). Der p-Wert bezieht sich auf den Unterschied zwischen den beiden Variablen. Die graue Fläche stellt den AUC-Unterschied zwischen der stimulierten PAC und dem stimulierten Serum-Cortisol dar.

3.3.2 Basales Plasma-Aldosteron

Als zweites wird das basale Aldosteron betrachtet. Es zeigt sich zwischen den beiden Subgruppen der biochemischen Remission ein hochsignifikanter Unterschied von $p < 0,001$ (Tabelle 3). Die daraus abgeleitete ROC-Kurve (Abbildung 5) stellt hochsignifikante Werte dar ($p < 0,0001$) bei einer deutlich höheren AUC im Vergleich zum basalen und stimulierten Serum-Cortisol ($AUC = 0,80$; Tabelle 4). Die beim Nutzung des Youden-Index errechnete Sensitivität beträgt bei einem Cut-Off von 40,5 pg/ml 89,5% bei einer Spezifität 65,4% (Tabelle 5). Bei Nutzung des Closest to top left corner-Kriteriums sind der Cut-off und somit die Testgütekriterien Sensitivität und Spezifität identisch zum Youden-Index (Tabelle 5).

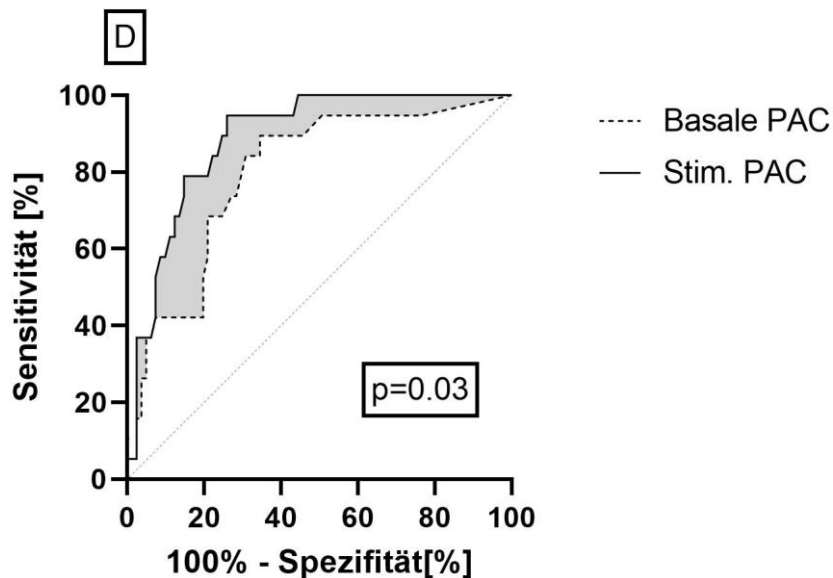


Abbildung 5: ROC-Kurve für den postoperativen ACTH-Stimulationstest bezogen auf die Prädiktion der biochemischen Remission. Dargestellt ist der Vergleich der stimulierten PAC (kontinuierliche Linie) mit der basalen PAC (gestrichelte Linie). Der p-Wert bezieht sich auf den Unterschied zwischen den beiden Variablen. Die graue Fläche stellt den AUC-Unterschied zwischen der stimulierten PAC und der basalen PAC dar.

3.3.3 Stimuliertes Plasma-Aldosteron und abgeleitete Parameter

Nun werden das stimulierte Aldosteron und daraus abgeleitete Parameter betrachtet. Das stimulierte Aldosteron, der Quotient aus stimuliertem Aldosteron und stimuliertem Serum-Cortisol sowie die PAC-Stimulation zeigen zwischen den biochemischen Remissionsgruppen jeweils hochsignifikante Unterschiede von $p < 0,001$. Auch die resultierenden ROC-Kurven (Abbildung 6-8) bilden hochsignifikante Werte von jeweils $p < 0,0001$ ab. Die höchste AUC hat die stimulierte PAC mit 0,89, gefolgt von der PAC-Stimulation mit 0,85 und dem Quotienten aus stimulierter PAC und stimuliertem Serum-Cortisol mit 0,81 (Tabelle 4). Das stimulierte Aldosteron hat eine signifikant höhere AUC als alle anderen untersuchten Parameter mit Ausnahme der PAC-Stimulation. Hieraus ergibt sich ein positiver prädiktiver Wert von 46,2% und ein negativer prädiktiver Wert von 98,4%.

Es ergibt sich ein Cut-Off von 58,5 pg/ml mit einer Sensitivität von 94,7% und einer Spezifität von 74,1% bei Verwendung des Youden-Index (Tabelle 5). Ein Cut-Off von 76 pg/ml ergibt sich bei Nutzung des Closest to top left corner Kriteriums bei einer Sensitivität von 78,9% und einer Spezifität 85,2% (Tabelle 5). Der Quotient aus stimulierter PAC und stimuliertem Serum-Cortisol hat eine Sensitivität von 94,7% und eine Spezifität von 61,7% bei einem Cut-Off von 2,43 unter Verwendung des Youden-Index. Bei einem Cut-Off von 2,98 wird eine Sensitivität von 84,2% und eine Spezifität von 71,6% bei Nutzung des Closest to top left corner-Kriteriums erreicht. Die PAC-Stimulation erreicht bei 25,5% eine Sensitivität von 84,2% und eine Spezifität von 82,7% als optimaler Cut-Off nach Berechnung des Youden-Index. Wird der optimale Cut-Off mithilfe des Closest to top left corner-Kriteriums berechnet, ergeben sich die gleichen Werte.

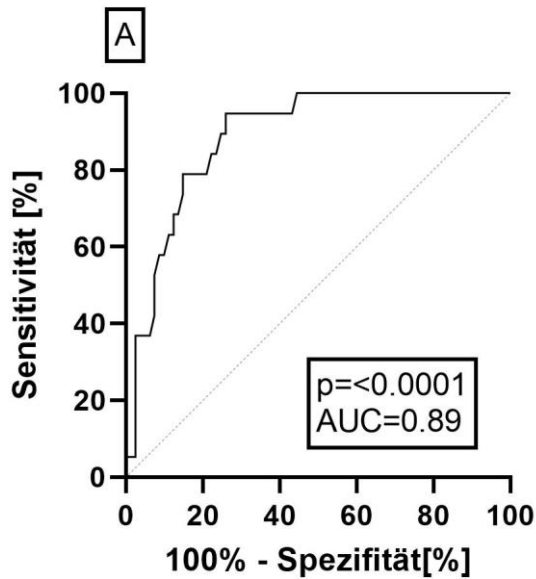


Abbildung 6: ROC-Kurve für den postoperativen ACTH-Stimulationstest bezogen auf die Prädiktion der biochemischen Remission. Der Graph stellt die stimulierte PAC dar. Die AUC des Graphen ist aufgeführt, sowieso der p-Wert, welcher sich auf die Signifikanz der AUC bezieht.

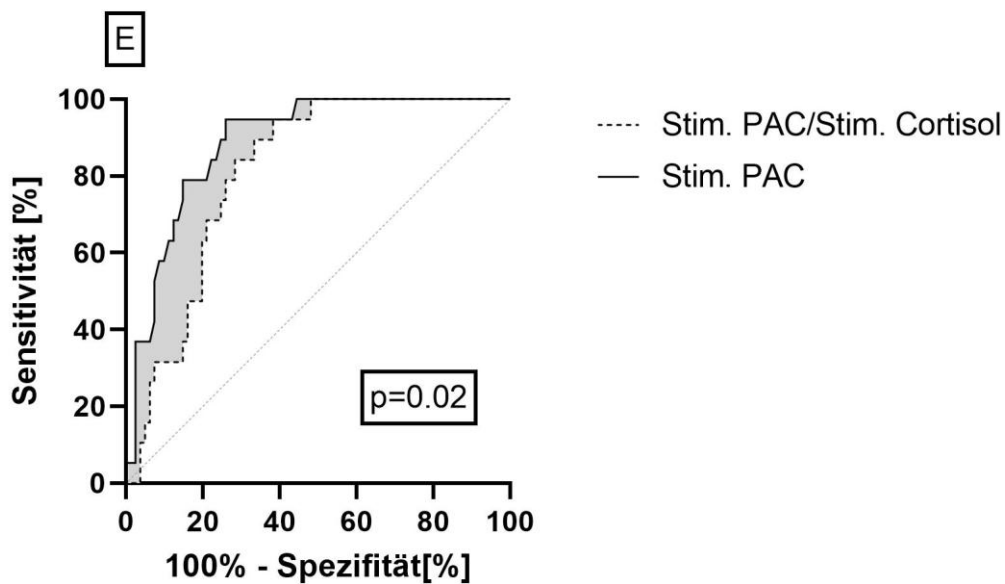


Abbildung 7: ROC-Kurve für den postoperativen ACTH-Stimulationstest bezogen auf die Prädiktion der biochemischen Remission. Dargestellt ist der Vergleich der stimulierten PAC (kontinuierliche Linie) mit dem Quotienten von stimulierter PAC zur stimulierten Serum-Cortisolkonzentration (gestrichelte Linie). Der p-Wert bezieht sich auf den Unterschied zwischen den beiden Variablen. Die graue Fläche stellt den AUC-Unterschied zwischen der stimulierten PAC und dem Quotienten aus der stimulierten PAC und des stimulierten Cortisols dar.

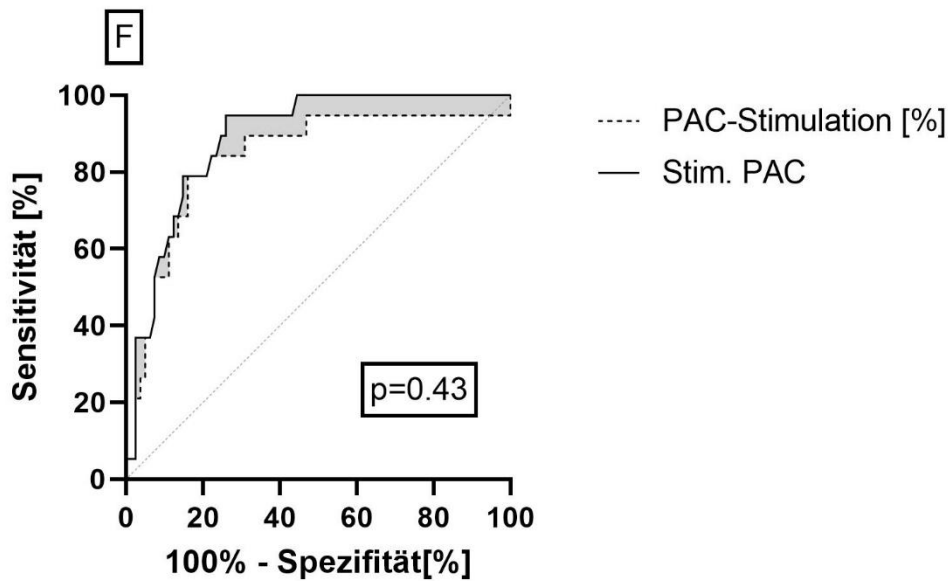


Abbildung 8: ROC-Kurve für den postoperativen ACTH-Stimulationstest bezogen auf die Prädiktion der biochemischen Remission. Dargestellt ist der Vergleich der stimulierten PAC (kontinuierliche Linie) mit der PAC-Stimulation in Prozent (gestrichelte Linie). Der p-Wert bezieht sich auf den Unterschied zwischen den beiden Variablen. Die graue Fläche stellt den AUC-Unterschied zwischen der stimulierten PAC und der PAC-Stimulation dar.

3.3.4 Zusammenfassende Betrachtung des postoperativen ACTH-Stimulationstests

Mit Ausnahme des basalen Serum-Cortisols lassen sich bei allen untersuchten Parametern (siehe Tabelle 3) signifikante Unterschiede in den Subkohorten nach biochemischer Remission feststellen.

Parameter	n	Gesamt	Vollständige bi- ochemische Re- mission (n=81)	Partielle oder ausbleibende biochemische Remission (n=19)	Signifikanz p
Basales Serum-Cortisol [µg/dl]	100	12.1 (7.93;15.38)	12.0 (7.45; 15.25)	13.7 (9.8; 16.5)	0.198
Stim. Serum-Cortisol [µg/dl]	100	21.7 (17.65; 26.33)	20.7 (17.05; 25.65)	23.9 (21.2; 28.4)	0.023
Basale PAC [pg/ml]	100	35 (30.0; 60.75)	31.0 (30.0; 51.0)	60.0 (48.0; 101.0)	<0.001
Stim. PAC [pg/ml]	100	48.0 (30.0; 78.0)	37.0 (30.0; 61.5)	98.0 (77.0; 174.0)	<0.001
Stim.PAC/stim. Serum-Cortisol	100	2.40 (1.54; 3.89)	1.99 (1.41; 3.46)	3.86 (3.08; 6.37)	<0.001
PAC-Stimulation [%]	100	10.95 (0; 27.67)	7.02 (0.0; 21.10)	38.78 (26.56; 48.05)	<0.001

Tabelle 3: Parameter der postoperativen ACTH-Stimulation nach biochemischer Remissionszu-
teilung.

	Klinisches Out- come AUC	Signifikanz p	Biochemisches Outcome AUC	Signifikanz p
Basales Serum-Cortisol [µg/dl]	0.56	0.33; 95% CI: 0.44-0.69	0.60	0.20; 95% CI: 0.45-0.73
Stimuliertes Serum-Cortisol [µg/dl]	0.59	0.16; 95% CI: 0.47-0.71	0.67	0.023 ; 95% CI: 0.54-0.80
Basale PAC [pg/ml]	0.66	0.01 ; 95% CI: 0.54-0.78	0.80	<0.001 ; 95% CI: 0.69-0.91
Stimuliertes PAC [pg/ml]	0.66	0.01 ; 95% CI: 0.54-0.78	0.89	<0.001 ; 95% CI: 0.82-0.96
Stim. PAC/stim. Serum-Cortisol	0.58	0.21; 95% CI: 0.46-0.70	0.81	<0.001 ; 95% CI: 0.73-0.90
PAC-Stimulation [%]	0.60	0.11; 95% CI: 0.48-0.73	0.85	<0.001 ; 95% CI: 0.73-0.96

Tabelle 4: Postoperative AUCs basierend auf verschiedenen Parametern mit Signifikanzniveau und 95%-Konfidenzintervallen.

Der Parameter, der durchgehend statistisch signifikante AUCs mit ausreichender Größe produziert hat, ist das stimulierte Aldosteron postoperativ. Die zugehörigen ROC-Kurven finden sich in Abbildungen 3-8. Stimuliertes Aldosteron hat eine signifikant höhere AUC als basales und stimuliertes Serum-Cortisol, basales Aldosteron und den Quotienten aus stimuliertem Aldosteron dividiert durch stimuliertes Serum-Cortisol. Lediglich der Anstieg des Aldosterons in Prozent wies keine signifikant größere AUC auf als die stimulierte PAC.

Aufgrund der größten AUC wurde für das stimulierte Aldosteron das Paar mit dem günstigsten Paar aus Sensitivität und Spezifität gebildet. Der Youden-Index für das stimulierte Aldosteron postoperativ beträgt 0,7 bei einem Cut-Off von 58,5pg/ml. Die Sensitivität ergibt hier 94,7% und

die Spezifität 74,1% (Tabelle 5). Es ist anzumerken, dass bei der Bildung der ROC-Kurven als Ausgangsvariable die ausbleibende bzw. partielle Remission festgelegt wurde und daher die Sensitivität und Spezifität jeweils für das adverse Szenario einer partiellen bzw. ausbleibenden biochemischen Remission gelten. In Tabelle 5 wird dargestellt, wie der Cut-Off und die Testgütekriterien Sensitivität und Spezifität bei einem möglichst niedrigen Youden-Index und einem möglichst großen Closest-to-top-left-Kriterium abschneiden.

	Youden-Index			Closest to top left corner		
	Cut-Off	Sensitivität	Spezifität	Cut-Off	Sensitivität	Spezifität
Basales Serum-Cortisol [$\mu\text{g/dl}$]	8.25	89.5%	30.9%	13.25	52.6%	65.4%
Stimuliertes Serum-Cortisol [$\mu\text{g/dl}$]	20.6	89.5%	48.1%	23.5	63.2%	69.1%
Basale PAC [pg/ml]	40.5	89.5%	65.4%	40.5	89.5%	65.4%
Stimulierte PAC [pg/ml]	58.5	94.7%	74.1%	76.0	78.9%	85.2%
Stim. PAC/stim. Serum-Cortisol	2.43	94.7%	61.7%	2.98	84.2%	71.6%
PAC-Stimulation [%]	25.5	84.2%	82.7%	25.5	84.2%	82.7%

Tabelle 5: Optimale Cut-Off Werte nach Youden-Index und Closest-to-top-left-Methode für die verschiedenen postoperativ bestimmten Parameter bezogen auf die biochemische Remission.

Es wurde besonderes Augenmerk darauf gelegt, Erkrankte mit nicht-lateralisierter Erkrankung zu erkennen, da diese von den negativen Folgen eines anhaltenden Aldosteronexzess besonders betroffen sind. Daher wurde ein Cut-Off gewählt, der möglichst viele der Betroffenen erkennt und gleichzeitig hoch genug ist, um in kommerziellen Immunoassays noch eine Differenzierung zwischen den Konzentrationen zu ermöglichen.

3.3.5 Untersuchung von Subkohorten und Identifizierung störender Einflüsse

Die Kohorte für die biochemische, postoperative Remission wurde noch einmal unterteilt, um beeinflussende Faktoren zu identifizieren, die den prognostischen Wert des Diagnostikums schmälern könnten. Es wurde untersucht, ob es in den ROC-Kurven signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern, Patientinnen und Patienten mit oder ohne Tumor in der Bildgebung, Patientinnen und Patienten mit und ohne Hypokaliämie oder aufgrund ihres Nebenniereninsuffizienz-Status gibt. Bei der Untersuchung wurde sich auf den postoperativen ACTH-Stimulationstest für die biochemische Remission konzentriert, da nur hier ein absehbarer klinischer Nutzen in der vorliegenden Analyse nachgewiesen werden konnte.

Zwischen den Geschlechtern gibt es für die stimulierte PAC ($p=0,30$) keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 6). Vorangegangene Untersuchungen an Mäusen und Ratten haben gezeigt,

dass weibliche Tiere durch den Einfluss von Östrogenen auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse eine erhöhte Antwort auf Stressreize haben und dass so ein geschlechterspezifischer Unterschied in der ACTH-Antwort besteht [61], [62]. Auch bei Menschen konnte dieser Effekt gezeigt werden [61]. Strukturierte Analysen zur Aldosteronstimulation durch Stress in Form von ACTH-Belastung am Menschen fehlen nach Kenntnisstand der Autorin jedoch. Aufgrund der Ergebnisse in einer ebenmäßig verteilten Kohorte aus männlichen und weiblichen Patientinnen und Patienten wird jedoch mindestens für die Aldosteronparameter davon ausgegangen, dass ein möglicher Unterschied von geringer klinischer Relevanz ist. Mehr Forschung ist jedoch notwendig, um zu quantifizieren, inwiefern der ACTH-Stimulationstest und wenn ja, in welchem Ausmaß das Aldosteron je nach Geschlecht unterschiedlich stimuliert. Dies liegt wohl unter anderem an dem Mangel an strukturierten Untersuchungen von geschlechtsspezifischen Unterschieden der Expression des MC2-Rezeptors bei Patientinnen und Patienten mit Primärem Hyperaldosteronismus, der für die unterschiedliche Aldosteronstimulierbarkeit durch ACTH maßgeblich verantwortlich gemacht wird [48], [49], [50], [51].

	AUC männliches Geschlecht (n=53)	AUC weibliches Geschlecht (n=47)	AUC-Differenz	Signifikanz p
Basales Serum-Cortisol [$\mu\text{g/dl}$]	0,59	0,60	-0,02	0,91; 95% CI: -0,31-0,27
Stimuliertes Serum-Cortisol [$\mu\text{g/dl}$]	0,71	0,64	-0,07	0,60; 95% CI: -0,19-0,32
Basale PAC [pg/ml]	0,87	0,72	0,15	0,19; 95% CI: -0,07-0,37
Stimuliertes PAC [pg/ml]	0,92	0,85	0,07	0,30; 95% CI: -0,06-0,21
Stim. PAC/stim. Serum-Cortisol	0,85	0,78	0,07	0,42; 95% CI: -0,1-0,24
PAC-Stimulation [%]	0,89	0,80	0,08	0,47; 95% CI: -0,14-0,31

Tabelle 6: AUCs für die biochemische Remission nach Geschlecht.

Das gleiche lässt sich bei Patientinnen und Patienten mit und ohne präoperativ sichtbaren Tumor erkennen (Tabelle 7). Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen jenen mit und jenen ohne Tumor in der Bildgebung ($p=0,48$). Es hat sich in der Fachwelt etabliert, dass ein CT und MRT sinnvoll zur Lokalisation eines möglichen Adenoms sein kann, jedoch die Biochemie und Klinik vor dem radiologischen Befund führen [35], [63]. Dies haben mehrere unabhängige Untersuchungen bestätigt und ist auch als Teil der 2016 eingeführten Leitlinie in die klinische Praxis eingeflossen [63].

	AUC ohne präoperativen Tumor in der Bildgebung (n=29)	AUC mit präoperativem Tumor in der Bildgebung (n=71)	AUC-Differenz	Signifikanz p
Basales Serum-Cortisol [$\mu\text{g/dl}$]	0,48	0,68	-0,20	0,17; 95% CI: -0,49-0,08
Stimuliertes Serum-Cortisol [$\mu\text{g/dl}$]	0,57	0,73	0,14	0,28; 95% CI: -0,43-0,13
Basale PAC [pg/ml]	0,75	0,81	0,05	0,68; 95% CI: -0,30-0,20
Stimuliertes PAC [pg/ml]	0,85	0,91	-0,06	0,48; 95% CI: -0,23-0,11
Stim. PAC/stim. Serum-Cortisol	0,76	0,82	-0,06	0,56; 95% CI: -0,26-0,14
PAC-Stimulation [%]	0,77	0,90	-0,13	0,31; 95% CI: -0,37-0,12

Tabelle 7: AUCs für die biochemische Remission nach Bildgebung.

Bei Patientinnen und Patienten mit präoperativ hypokaliämien PA gibt ebenso keinen signifikanten Unterschied ($p=0,33$) für die stimulierte PAC, den vielversprechendsten Parameter in der Analyse (Tabelle 8). Hypokaliämien scheinen daher keinen Einfluss auf den postoperativen prognostischen Wert der stimulierten PAC zu haben. Hypokaliämien treten häufiger bei lateralisierten Erkrankungen auf, während nicht-lateralisierte Erkrankungen eher normokaliämisch sind [19]. Daher hätte die Vermutung nahegelegen, dass ein Einfluss bestehen könnte. Dies hat sich jedoch nicht bewahrheitet, was den Nutzen des Instrumentes des postoperativen ACTH-Tests zur Differenzierung der Subtypen unterstreicht.

	AUC mit präoperativen Hypokaliämien (n=63)	AUC ohne präoperative Hypokaliämien (n=37)	AUC-Differenz	Signifikanz p
Basales Serum-Cortisol [$\mu\text{g/dl}$]	0,68	0,51	0,17	0,25; 95% CI: -0,12-0,45
Stimuliertes Serum-Cortisol [$\mu\text{g/dl}$]	0,79	0,52	0,27	0,031; 95% CI: -0,03-0,514
Basale PAC [pg/ml]	0,88	0,71	0,17	0,12; 95% CI: -0,04-0,38
Stimuliertes PAC [pg/ml]	0,92	0,85	0,07	0,33; 95% CI: -0,08-0,00
Stim. PAC/stim. Serum-Cortisol	0,81	0,82	-0,01	0,89; 95% CI: -0,19-0,17
PAC-Stimulation [%]	0,90	0,79	0,11	0,93; 95% CI: -0,12-0,34

Tabelle 8: AUCs für die biochemische Remission nach Hypokaliämie-Status.

Für die Nebenniereninsuffizienz lässt sich feststellen, dass zwischen Nebennierensuffizienten und -insuffizienten bei keinem Parameter signifikante Unterschiede festgestellt werden konnte,

außer bei der Aldosteronstimulation in Prozent ($p=0,01$; siehe Tabelle 9). Patientinnen und Patienten mit Nebenniereninsuffizienz hatten eine um 0,59 geringere AUC im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit suffizienter Nebennierenrindenfunktion. Es ist hervorzuheben, dass stimulierte Aldosteron von dieser Beobachtung unberührt ist ($p=0,246$) und sich daher auch für Nebenniereninsuffiziente, die in dieser Kohorte 22% der Patientinnen und Patienten ausmachen, eignet.

	AUC mit NNR-Insuffizienz (n=22)	AUC ohne NNR-Insuffizienz (n=78)	AUC-Differenz	Signifikanz p
Basales Serum-Cortisol [$\mu\text{g/dl}$]	0,55	0,56	-0,01	0,97; 95% CI: -0,43-0,41
Stimuliertes Serum-Cortisol [$\mu\text{g/dl}$]	0,53	0,64	-0,12	0,36; 95% CI: -0,38-0,14
Basale PAC [pg/ml]	0,83	0,80	0,03	0,82; 95% CI: -0,23-0,28
Stimuliertes PAC [pg/ml]	0,74	0,91	-0,17	0,25; 95% CI: -0,46-0,12
Stim. PAC/stim. Serum-Cortisol	0,63	0,87	-0,25	0,12; 95% CI: -0,56-0,07
PAC-Stimulation [%]	0,33	0,92	-0,59	0,01; 95% CI: -1,1-(-)0,12

Tabelle 9: AUCs für die biochemische Remission nach NNR-Insuffizienz-Status.

3.4 Nebennierenrindeninsuffizienz

In dieser Kohorte konnten insgesamt 22 Personen identifiziert werden, die mindestens eine partielle Nebennierenrindeninsuffizienz aufwiesen (siehe Abbildung 9). Damit ist die Verteilung dieser Kohorte mit dem in der Literatur beschriebenen Wert von 27% [55] vergleichbar. In den Subkohorten nach biochemischer Remission ließ sich zwischen jenen, die eine vollständige Remission (20/81; 24,7%) aufwiesen und jenen, die nur eine partielle oder ausbleibende Remission (2/19; 10,5%) hatten (siehe Abbildung 10), kein signifikanter Unterschied in der Verteilung von Nebennierenrindeninsuffizienzen feststellen ($p=0,15$). Anzumerken ist jedoch, dass es bei Patientinnen und Patienten mit partieller oder ausbleibender biochemischer Remission nur zweimal zur Ausbildung einer NNR-Insuffizienz unterschiedlicher Ausprägung kam, was 10,5% in dieser Gruppe entspricht. 24,7% der Patientinnen und Patienten in der Gruppe der vollständigen biochemischen Remission hatten vergleichsweise eine NNR-Insuffizienz unterschiedlicher Ausprägung.

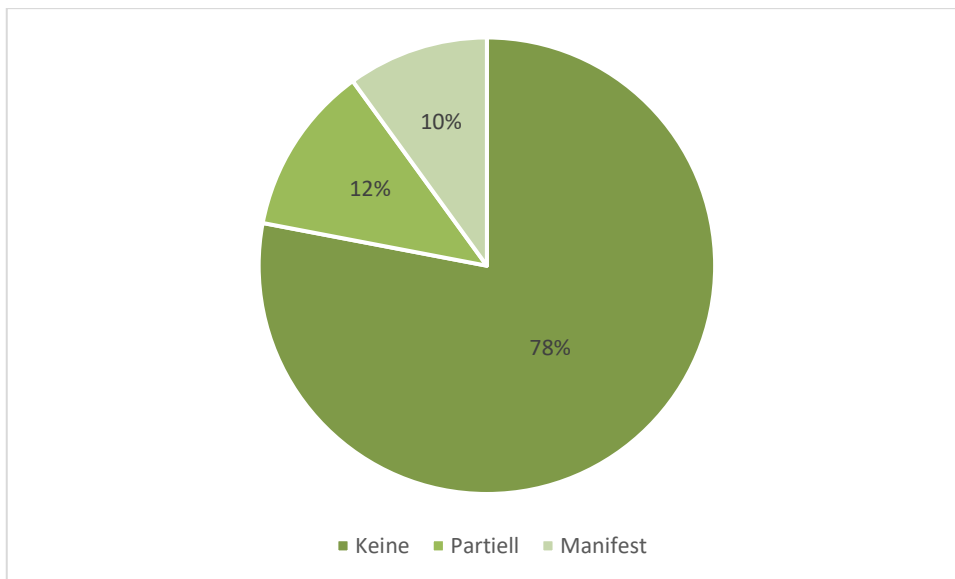


Abbildung 9: Verteilung der postoperativen Nebennierenrindeninsuffizienz in der gesamten vorliegenden Kohorte.

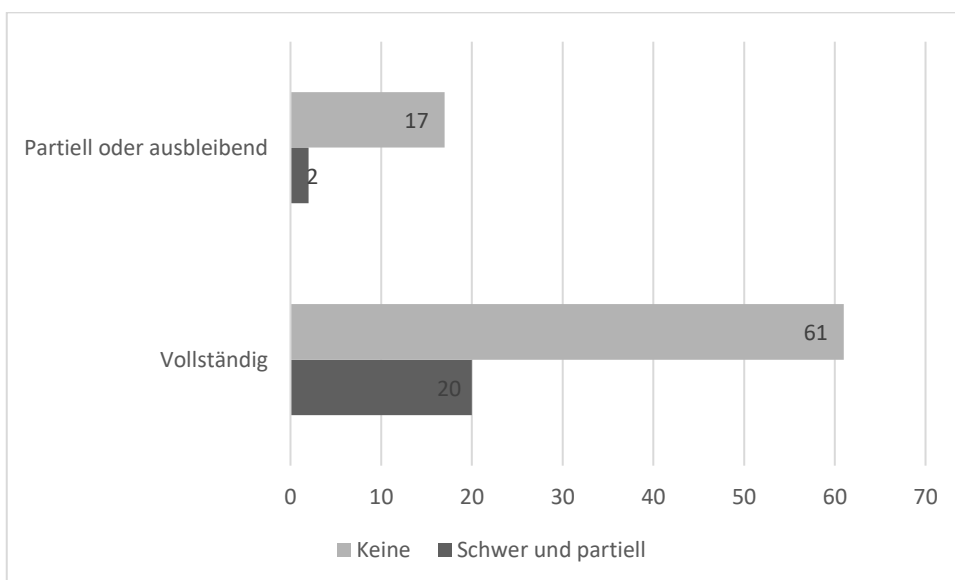


Abbildung 10: NNR-Insuffizienz nach biochemischem Remissionsstatus. Auf der Y-Achse ist der biochemische Remissionsstatus nach PASO-Kriterien aufgetragen. Auf der X-Achse ist die Patientenzahl aufgetragen. In dunkelgrau sind die Patienten dargestellt, die eine schwere oder partielle Nebennierenrindeninsuffizienz aufweisen. In hellgrau sind Patienten ohne Nebennierenrindeninsuffizienz dargestellt.

Betrachtet und verglichen werden die Unterschiede zwischen einer moderaten, schweren und keiner NNR-Insuffizienz in der Gruppe der biochemisch vollständig Remittierten mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests. Die Ergebnisse dieses Vergleiches sind in Tabelle 10 dargestellt. Lediglich bei den Parametern des basalen und stimulierten Aldosteron stellen sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die unterschiedlichen Gruppen der Nebennierenrindeninsuffizienz dar. Sonst lässt sich immer mindestens zwischen zwei der drei Subgruppen ein Unterschied feststellen.

Parameter		Keine NNR-In- suffizienz (n=78)	Moderate NNR-In- suffizienz (n=12)	Schwere NNR-In- suffizienz (n=10)	Keine NNR- Insuffizienz vs. Mode- rate NNR-In- suffizienz	Moderate NNR-Insuffi- zienz vs. schwere NNR-Insuffi- zienz	Schwere NNR-Insuffi- zienz vs. keine NNR-In- suffizienz
Basales Serum-Cortisol		13.2 (9.5; 16.5)	8.5 (5.9; 11.9)	5.9 (4.3; 8.28)	0.003	0.204	<0.001
Stimuliertes Serum-Cortisol		23.2 (20.6; 28.1)	15.4 (14.6; 16.4)	9.5 (7.6; 12.9)	<0.001	0.376	<0.001
Basale PAC		37.0 (30.0; 62.3)	30.0 (29.0; 47.8)	38.0 (30.0; 56.3)	0.236	0.279	0.775
Stimulierte PAC		51.5 (31.5; 85.0)	40.0 (30.0; 55.8)	46.0 (30.8; 58.5)	0.155	0.609	0.509
Stim. PAC/stim. Serum-Cortisol		2.20 (1.36; 3.73)	2.65 (1.83; 3.51)	4.15 (3.69; 7.81)	0.244	0.051	<0.001
PAC-Stimulation		14.50 (0.0; 31.40)	1.67 (0.0; 8.63)	8.1 (-1.19; 16.0)	0.036	0.716	0.140

Tabelle 10: Zusammengefasste Unterschiede zwischen den unterschiedlichen NNR-Insuffizienz-Gruppen bezogen auf die Testparameter des postoperativen ACTH-Stimulationstests.

4. Diskussion

In der vorliegenden Konzeptstudie konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, PA-Patientinnen und -Patienten mithilfe eines ACTH-Stimulationstest eine Remissionseinschätzung innerhalb der ersten Woche nach Adrenalektomie zu geben. Hierfür wurden basale und stimulierte Serum-Cortisol- und Aldosteronkonzentrationen sowie aus diesen abgeleitete Parameter auf ihre Nützlichkeit in der Remissionseinschätzung mittels ROC-Kurvenanalyse überprüft. Es hat sich gezeigt, dass die stimulierte PAC eine signifikant höhere AUC als die anderen untersuchten Parameter mit Ausnahme der PAC-Stimulation aufweist. Diese ist jedoch bei gleichzeitig auftretender Nebennierenrindeninsuffizienz weniger gut geeignet, weshalb die stimulierte PAC der Parameter ist, der sich in der vorliegenden Dissertation als sinnvollster Parameter für die Untersuchung der Remission herausgestellt hat.

4.1 ACTH-Stimulationstest

4.1.1 Basales und stimuliertes Serum-Cortisol

Das basale und stimulierte Serum-Cortisol eignen sich nicht zur Remissionseinschätzung nach Adrenalektomie bei Primärem Hyperaldosteronismus. Die AUC und die daraus resultierenden Sensitivitäten und Spezifitäten sind zu niedrig, um eine ausreichende Genauigkeit für den späteren Remissionsstatus zu haben.

Die Parameter sind beide nichtsdestotrotz in der Bestimmung sinnvoll, um eine Aussage in Hinblick auf eine mögliche Nebennierenrindeninsuffizienz zu treffen. Die Beobachtung, dass es in der Kohorte der vollständigen biochemischen Remission häufiger zur Ausbildung einer NNR-Insuffizienz kommt, fügt sich gut in die Arbeitshypothese ein (24,7% vs. 10,5%). Um eine ausreichende Cortisolproduktion zu gewährleisten, die die Produktion der nun adrenaletomierten Nebenniere zusätzlich abdecken muss, kann es regulatorisch am Anfang zu einer Latenz kommen, die zu der passageren NNR-Insuffizienz führt. Dies ist vor allem vom adrenalen Cushing-Syndrom bekannt [64].

Zudem weisen Patientinnen und Patienten, die einen lateralisierten Primären Hyperaldosteronismus haben, eine relative oder absolute kontralaterale Suppression der Aldosteronproduktion auf der Seite ohne Adenom auf [44]. Eine Untersuchung aus dem Jahr 1989 von Gordon et. al. stellt in den Raum, dass eine relativ verminderte sekretorische adrenokortikale Masse für eine geringere Produktion von Aldosteron und Cortisol verantwortlich sein kann, die bereits zu dieser Zeit beobachtet werden konnte [65].

Es gibt jedoch auch Belege, dass bei Vorliegen einer Cortisol Co-Sekretion die Produktion der Glukokortikoide auf der Seite ohne Adenom eingeschränkt sein kann [56]. Für Patientinnen und Patienten mit subklinischem Hypercortisolismus und Cushing Syndrom konnte dies 2014 bereits gezeigt werden [64]. Dies wird auf eine postoperative Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse zurückgeführt, die über übergeordnete Hormone wie ACTH folglich einen Einfluss auf die verbleibende Nebenniere hat. Auch in einer PA-Kohorte konnte ein Zusammenhang dargestellt werden [33].

Prävalenzstudien haben ergeben, dass zwischen 12% [26] und 26,8% [27] der Personen mit Primärem Hyperaldosteronismus an einer Cortisol Co-Sekretion aufweisen. Manche Arbeitsgruppen gehen sogar von einer noch höheren Prävalenz aus [28]. Es gibt wenige Daten dazu, welche

Entitäten des Primären Hyperaldosteronismus am ehesten zur Ausprägung einer Cortisol Co-Sekretion neigen. Studienpopulationen bestanden zum Teil nur aus APA- Patientinnen und -Patienten [27].

Häufiger wird in der Literatur der Einfluss der somatischen KCNJ5-Treiber-Mutation im Adenomgewebe diskutiert [27]. Nach dieser Arbeit korreliert das Vorliegen eines KCNJ5-Wildtyps mit dem Vorliegen einer Cortisol Co-Sekretion.

Der Unterschied im Remissionsverhalten zwischen Patientinnen und Patienten mit NNR-Insuffizienz und jenen ohne NNR-Insuffizienz stellt sich in der vorliegenden Untersuchung jedenfalls als nicht-signifikant dar.

Eine Arbeit aus dem Jahr 2017 könnte erklären, warum nicht bei allen Personen, die eine Cortisol Co-Sekretion haben, postoperativ eine Nebennierenrindeninsuffizienz auftritt. Honda et. al. haben herausgefunden, dass die ACTH-Spiegel bei Patientinnen und Patienten nach Adrenalektomie kompensatorisch erhöht sind gegenüber präoperativen Werten derselben Patientinnen und Patienten [64]. Um zu testen, inwiefern die Stimulierbarkeit durch ACTH postoperativ beeinträchtigt ist, wurden in der Nacht vor dem ACTH-Stimulationstest 1mg Dexamethason oral appliziert, um die körpereigene ACTH-Produktion weitestgehend zu inhibieren. Es zeigte sich, dass die Cortisolproduktion der Patientinnen und Patienten weniger stimuliert werden konnten. Bei einigen Betroffenen einer Cortisol Co-Sekretion könnte die körpereigene, kompensatorisch erhöhte ACTH-Konzentration eventuell ausreichend sein, um die geringere adrenal-sekretorische Reserve stimulieren. Bei anderen ist der Zustand potentiell nicht kompensiert.

Zusammenfassend deckt sich der Anteil von knapp einem Viertel an partieller und manifester NNR-Insuffizienz nach ADX bezogen auf das Gesamtkollektiv mit Beobachtungen vorangegangener Untersuchungen [34], [35]. Dies unterstreicht den Nutzen eines postoperativ durchgeführten ACTH-Stimulationstests mindestens für die Identifikation einer potentiell lebensbedrohlichen partiellen oder manifesten NNR-Insuffizienz und dem daraus resultierenden Mangel an Cortisol, der zu Addison-Krisen führen kann. Trotz moderner Medizin ist die Nebennierenkrise eine sehr ernstzunehmende Erkrankung [66] und in diesem Fall Komplikation einer ADX, deren Gefahrenpotential nicht unterschätzt werden sollte.

Betroffene Patientinnen und Patienten sollten entsprechend geschult werden, um sich der Relevanz ihrer Hydrocortisontherapie bewusst zu werden und im Fall von Krankheit oder einer außergewöhnlichen Stresssituation ihre Glukokortikoidsubstitution anpassen zu können. So kann einer Addison-Krise effektiv vorgebeugt werden. Für die Diagnose und Prävention ist der postoperative ACTH-Stimulationstest daher ein unumgängliches Instrument [67].

4.1.2 Basales Aldosteron

Das basale Aldosteron hat in der vorliegenden Analyse passable Sensitivitäten und Spezifitäten zur Prädiktion einer ausbleibenden biochemischen Remission erzielt.

Die vorliegende Analyse ist zwar die erste, die den postoperativen ACTH-Stimulationstest als Prädiktionswerkzeug zur Vorhersage der biochemischen PASO-Kriterien verwendet. Ishihara et. al. [57] veröffentlichten 2022 jedoch eine Arbeit, die die basale PAC postoperativ zur Prädiktion der biochemischen Remission heranzieht. Die japanische Forschungsgruppe zog für ihre Analyse die basale PAC von 59 Patientinnen und Patienten mit PA heran. Innerhalb der ersten zehn Tage nach ADX wurde die PAC bestimmt. Für einen Cut-Off von 8,1 ng/dl bzw. 81 pg/ml wurden eine

Sensitivität von 76,5% und eine Spezifität von 100% berechnet, um eine vollständige biochemische Remission vorherzusagen. Die vorliegende Analyse hat ähnliche Sensitivitäten und Spezifitäten für die stimulierte PAC erzielt. Die basale PAC hat jedoch eine niedrigere Sensitivität und Spezifität (Sensitivität 89,5%, Spezifität 65,4%).

In unserer Arbeit wurden 100 Patientinnen und Patienten angeschaut, während Ishihara et.al. nur 59 Patientinnen und Patienten untersucht haben. Zudem ist der Rekrutierungszeitraum dort sehr viel breiter gewählt als in der vorliegenden (12 Jahre vs. 6 Jahre) und es ist zudem nicht ganz klar, nach welchen Kriterien die Patientinnen und Patienten ausgewählt wurden, da im Kyoto Medical Center in diesem Zeitraum wohl mehr als nur 59 Patientinnen und Patienten einer entsprechenden Behandlung und Nachsorge zugeführt wurden bzw. werden konnten. Auch die Medikation, die die Patientinnen und Patienten für den ACTH-Stimulationstest erhielten, ist nicht in der Untersuchung aufgeführt, sondern es wird lediglich darauf eingegangen, dass manche Patientinnen und Patienten Antihypertensiva erhielten und andere nicht, weshalb die Vergleichbarkeit schwierig ist.

Nichtsdestotrotz suggerieren die Ergebnisse der japanischen Forschungsgruppe, dass postoperativ bestimmtes Aldosteron einen prädiktiven Mehrwert in der Remissionsprojektion bedeutet. Vielmehr unterstützt die Arbeit von Ishihara et al. in diesem Aspekt die vorliegende Auswertung. Die NNR-Insuffizienz birgt nichtsdestotrotz eine nicht zu vernachlässigende Gefahr, die frühestmöglich erkannt werden sollte. Da die vorliegende Kohorte zudem größer und durchsichtiger ist als jene in der vorgestellten japanischen Arbeit bietet sich der ACTH-Stimulationstest als Instrument an, Remission abzuschätzen, während gleichzeitig eine potentiell lebensbedrohliche Addison-Krise durch frühzeitiges Erkennen und Schulen von Patientinnen und Patienten verhütet werden könnte.

4.1.3 Stimulierte PAC und abgeleitete Parameter

Die stimulierte PAC hat die höchste AUC mit den höchsten Werten für Sensitivität und Spezifität erzielt. Die AUC war signifikant höher als der Quotient aus stimulierter PAC und stimuliertem Serum-Cortisol. Die AUC-Differenz zwischen stimulierter PAC und der prozentualen PAC-Stimulation war nicht signifikant. Jedoch zeigt die PAC-Stimulation bei Unterteilung nach Nebennierenrindeninsuffizienzstatus einen signifikanten Unterschied zwischen Patientinnen und Patienten mit moderaten und keiner Nebennierenrindeninsuffizienz. Ein solcher Unterschied kann hinweisend darauf sein, dass sich die prozentuale PAC-Stimulation weniger für Patientinnen und Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz eignet. Da diese bei knapp einem Viertel der Patientinnen und Patienten bei Adrenalektomie bei PA auftritt, wäre dies eine nicht zu vernachlässigende Schwäche des Parameters. Hierfür sind weitere Studien notwendig, um festzustellen, ob sich diese Schwäche konsolidiert oder als irrelevant herausstellt.

Für den Parameter der stimulierten PAC kann in jedem Fall gesagt werden, dass das Konzept eines postoperativen ACTH-Stimulationstest zur Remissionsbestimmung eines ist, das es zu verfolgen gilt. In den PASO-Kriterien wird hinlänglich darauf hingewiesen, dass lebenslängliche ARQ-Bestimmungen für Patientinnen und Patienten nach Adrenalektomie zu empfehlen sind, um eventuelle Rezidive frühzeitig zu erkennen. Es ist jedoch leider oft klinische Realität, dass Patientinnen und Patienten, die sich einer Adrenalektomie unterzogen haben, kein strukturiertes Nachsorgeprogramm wahrnehmen können bzw. möchten. Daher ist es von akuter Wichtigkeit, Patientinnen und Patienten so früh wie möglich über eine mögliche Persistenz ihrer Erkrankung zu informieren und somit die Dringlichkeit einer lebenslangen Nachsorge zu konsolidieren. Bei

dem hier vorgestellten Konzept wäre dies im Rahmen des stationären Aufenthaltes zum Zweck der Adrenalectomie möglich und könnte so eine nahtlose Betreuung initiieren.

4.2 Einschränkungen und Limitationen

Wie in jeder wissenschaftlichen Arbeit, gibt es auch bei dieser Einschränkungen. Die größte Schwäche birgt wohl die Messmethode, mit der Aldosteron und Cortisol bestimmt wurden. Eine neue Veröffentlichung von Eisenhofer et. al. aus dem Jahr 2022 [68] hat auf die Messungenauigkeit des verwendeten DiaSorin Liaison Immunoassays hingewiesen, die aufgrund von interferierenden Makromolekülen die Aldosteron- und Cortisolkonzentration überschätzt. Im Vergleich mit der massenspektrometrischen Messmethode wurden bei nicht-lateralisierten Erkrankungen 66% diskordante Resultate im Kochsalzbelastungstest festgestellt. Die Prävalenz der diskordanten Ergebnisse war signifikant höher in der Kohorte der nicht-lateralisierten Erkrankungen. Die LCMS Messung ist jedoch zum aktuellen Zeitpunkt nicht für eine flächendeckende Nutzung vorgesehen. Auch wenn genauere Ergebnisse erzielt werden, ist aufgrund der großen Anzahl nicht erkannter Patientinnen und Patienten mit PA die Verwendung eines Immunoassays sicherlich nicht obsolet.

In der vorliegenden Kohorte haben 81 von 95 Patientinnen und Patienten (85,2%), die einem NNVK zugeführt wurden, lateralisierte Befunde gezeigt. Dies ist zumindest ein Anhalt dafür, dass für die vorliegende Kohorte der Anteil an Patientinnen und Patienten, der von dieser Assay-Problematik betroffen sein könnte, wohl gering ausfallen würde. Wie bereits beschrieben waren vor allem Patienten mit nicht-lateralisierter Erkrankung hiervon betroffen.

Zudem fehlt in dieser Untersuchung die Validierungskohorte, um die Ergebnisse entsprechend zu verifizieren. Zukünftige Forschung sollte die in dieser Analyse eruierten Ergebnisse anhand einer prospektiv für diesen Zweck rekrutierten Kohorte validieren und die Ergebnisse bestätigen oder falsifizieren, um eine leitlinientaugliche Empfehlung für die klinische Praxis aussprechen zu können. Nichtsdestotrotz kann das stimulierte Aldosteron als Indikator für die biochemische Remission dienen und so den Blick für Patientinnen und Patienten schärfen, denen man eher ein engmaschiges Nachsorgeprofil empfehlen sollte.

Zudem lässt sich diskutieren, ob der Zeitpunkt und die Länge des ACTH-Stimulationstest adäquat sind, um das volle Potential der Methode auszuschöpfen. Die in der Einleitung erwähnten Untersuchungen von Moriya et al., Kita et al., Jiang et al. und Sonoyama et al. haben alle längere Testzeiten gehabt und haben bei Ende der Testzeit die höchsten Sensitivitäten und Spezifitäten erzielt [51], [52], [53], [54]. Wenn es um die reine Aussagekraft der Werte und nicht die Ökonomie und Praktikabilität der Methode geht, ist eine Diskussion über die Testlänge und eine Suppression der körpereigenen ACTH-Produktion mittels low-dose Dexamethason-Hemmung in jedem Fall zu diskutieren.

4.3 Stärken der Analyse

Trotz all der genannten Einschränkungen sind die Ergebnisse als wichtiges Instrument und erster Schritt einzuschätzen, die Diagnostik zur Stratifizierung der biochemischen Remission frühestmöglich durchführen zu können und Patientinnen und Patienten ein auf sie zugeschnittenes Nachsorgeprogramm im Sinne der individualisierten Medizin zu ermöglichen. Insgesamt könnten

hierdurch vor allem auch kleinere Zentren, die nicht die Ressourcen für postoperative Kochsalzbelastungstests haben, eine Prognose über den Remissionsstatus treffen. Diese Arbeit ist vor allem als eine proof-of-concept-Studie zu verstehen. Die Durchführung einer Analyse an einer Validierungskohorte wäre der nächste logische Schritt, um den postoperativen ACTH-Stimulationstest im Untersuchungsalgorithmus des Primären Hyperaldosteronismus zu verankern. Schon jetzt kann allein durch einen ACTH-Stimulationstest, bei dem Cortisol und Aldosteron bestimmt werden, ein Anhaltspunkt für das Remissionsverhalten der Patientinnen und Patienten gefunden werden. Dies kann zu einer verbesserten und ökonomischeren Behandlung der Betroffenen führen. Nachsorgeuntersuchungen könnten für Patientinnen und Patienten eingespart werden, die ein sehr geringes stimuliertes Aldosteron aufweisen und somit ein geringeres Risiko für biochemische Persistenz haben. Ein Kochsalzbelastungstest ist ein personalintensiver und für Patientinnen und Patienten häufig belastender Test. Medikamente müssen frühzeitig umgestellt werden, um eine Beeinflussung der Testergebnisse auszuschließen. Klinisch kann selbst eine ausbleibende bzw. partielle Remission in aller Regel allgemeinärztlich versorgt werden.

In einer alternden Gesellschaft und Zeiten steigender Gesundheitsausgaben [69] sind Einsparungen, die nicht zu Lasten der Versorgungsqualität gehen, als Fortschritt zu betrachten. Dies ist vor allem der Fall, wenn sich ein bereits etabliertes Diagnostikum, in diesem Fall der postoperative ACTH-Stimulationstest, ohne großen personellen oder monetären Mehraufwand ergänzen lässt.

5. Fazit

In der vorliegenden Arbeit konnte das Konzept eines postoperativen ACTH-Stimulationstest mit Bestimmung der stimulierten PAC zur Remissionsstratifizierung nach Adrenalektomie bei Patientinnen und Patienten mit PA als positiv bewertet werden. Es stellt eine sinnvolle Ergänzung zum stimulierten Serum-Cortisol dar, welches im Rahmen der Nebennierenrindeninsuffizienzdiagnostik in vielen Kliniken als etablierter Standard bereits bestimmt wird. Sollte sich der Grenzwert und die Genauigkeit in einer Validierungsstudie bestätigen, könnte sich der ACTH-Stimulationstest ein schnelles, unkompliziertes und zuverlässiges Diagnostikum in der strukturierten Nachsorge des PA etablieren.

6. Zusammenfassung:

Einleitung:

Primärer Hyperaldosteronismus (PA) ist die häufigste Form der endokrinen Hypertonie. Im Falle eines lateralisiertem PA empfehlen Leitlinien eine unilaterale Adrenalectomie (ADX), die in ca. 90% zu einer vollständige biochemische Heilung des PA führt. Eine Remissionskontrolle erfolgt 6-12 Monate nach der Adrenalectomie entsprechend der Primary Aldosteronism Surgical Outcome (PASO)-Kriterien. Patientinnen und Patienten mit nicht lateralisierter Erkrankung wird eine Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA)-Therapie empfohlen, die lebenslang durchgeführt werden muss.

Bisher gibt es keine validierten klinischen oder biochemischen Verfahren, welche früh-postoperativ das Vorliegen einer Remission vorhersagen. Hierdurch ließen sich Nachsorgetermine mit Umstellungen der Blutdruckmedikation ersetzen, die zur Remissionskontrolle in der Regel notwendig sind,. In vorangegangenen Studien hat sich gezeigt, dass lateralisierte Formen des PA, allen voran Aldosteron-produzierende Adenome der Nebennierenrinde, eine bessere Stimulierbarkeit durch exogenes ACTH zeigen als solche mit nicht-lateralisiertem PA. Letztere haben jedoch immer noch eine höhere ACTH-Antwort als Patientinnen und Patienten ohne PA. Es sollte deshalb in dieser Doktorarbeit die Hypothese überprüft werden, ob früh-postoperative ACTH-Stimulationstests den diagnostischen Algorithmus ergänzen können und eine Remissionsvorhersage nach PASO-Kriterien unmittelbar perioperativ ermöglichen.

Methoden:

In einer retrospektiven Analyse wurden die Daten von 100 Patientinnen und Patienten aus dem Deutschen Conn Register zwischen 2015 und 2021 extrahiert und ausgewertet., Alle Patienten hatten eine unilaterale Adrenalectomie bei lateralisiertem PA erhalten und wurden früh-postoperativ mittels ACTH-Stimulationstest untersucht. Die klinische und biochemische Remission wurde nach 6-12 Monaten entsprechend des Referenzstandards der PASO-Kriterien bewertet. Für den ACTH-Stimulationstest wurden 250µg Synacthen® venös appliziert. Blutproben wurden vor Injektion basal und 30 Minuten danach abgenommen. Es wurden pro Blutprobe das Serum-Cortisol und das Plasma-Aldosteron bestimmt.

Ergebnisse:

81 % der Patienten hatten 6-12 Monate nach ADX entsprechend PASO-Kriterien eine vollständige, 13 % eine partielle und 6 % eine ausbleibende biochemische Remission. Eine vollständige klinische Remission wurde bei 28% beobachtet. Bei Verwendung von 58,5 pg/ml als Grenzwert hatte die postoperative stimulierte PAC (Plasma-Aldosteronkonzentration) eine hohe Sensitivität (95%) und Spezifität (74%) für die Vorhersage einer partiellen oder ausbleibenden biochemischen Remission 6-12 Monate nach ADX. Die drückte sich in einem positiven prädiktiven Wert von 46,2% und einem negativen prädiktiven Wert von 98,4% aus. Darüber hinaus waren die AUC-Werte der stimulierten PAC signifikant höher ($p=0,03$) als die AUC-Werte der basalen PAC. Die AUC-Werte zur Vorhersage der biochemischen Remission für das Serum-Cortisol vor (0,60; CI 0,45-0,74) und nach der Stimulation (0,67; CI 0,54-0,80) waren im Vergleich zur stimulierten PAC (0,89; CI 0,82-0,96) signifikant niedriger ($p=0,01$; $p=0,01$). Die AUC der Blutdrucknormalisierung für das basale und stimulierte Serum-Cortisol sowie der PAC war mit Werten zwischen 0,56 und 0,66. Dies ist hinweisend für geringe Sensitivität und Spezifität.

Schlussfolgerung:

Eine niedrige postoperative ACTH-stimulierte PAC ist prädiktiv für eine vollständige biochemische Remission nach ADX. Da postoperative ACTH-Stimulationstests bereits benutzt werden, um Nebennierenrindeninsuffizienzen nachzuweisen, sollte eine zusätzliche Bestimmung der stimulierten PAC der klinischen Routine ergänzt werden. Wenn sich dieser Ansatz mithilfe einer Validierungskohorte bestätigt, könnte dies zu weniger Nachsorgeterminen führen, um die biochemische Remission zu verifizieren.

7. Abstract (English):

Introduction:

Primary aldosteronism (PA) is the most common surgically curable cause for endocrine hypertension. Patients with unilateral aldosterone-producing adenoma undergo adrenalectomy (ADX). Clinical and biochemical outcome is assessed 6-12 months after ADX according to PASO consensus. To reduce unnecessary follow-up visits and change in medication for diagnostic purposes for potentially cured patients after ADX, a prediction tool is needed. Previous research had shown greater ACTH-responsiveness in unilateral disease. Thus, we analyzed if early post-operative ACTH-stimulated aldosterone can predict PASO outcomes.

Methods:

We prospectively included 100 patients of the German Conn's registry from 2015-2021, who underwent ADX and post-operative ACTH stimulation tests. 6-12 months after ADX we assessed remission according to PASO criteria. Serum cortisol and plasma aldosterone concentrations (PAC) were measured before and 30 min after the application of 250 µg Synacthen® within the first week after ADX. We used ROC analysis and paired baseline and stimulated PAC and serum cortisol to PASO outcomes.

Results:

81% of the patients had complete, 13% partial and 6% absent biochemical remission at 6-12 months after ADX. Complete clinical remission was observed in 28%. Using 58.5 pg/ml as a cut-off, post-operative stimulated PAC had high sensitivity (95%) and specificity (74%) for predicting partial or absent biochemical remission at 6-12 months after ADX. The positive predictive values was low at 46,2% and the negative predictive value high with 98,4%. Additionally, stimulated PAC AUC values were significantly higher ($p=0.03$) than baseline PAC AUC. AUC values to predict biochemical remission for serum cortisol before (0.60; CI 0.45-0.74) and after stimulation (0.67; CI 0.54-0.80) were significantly lower ($p=0.01$; $p=0.01$) compared to stimulated PAC (0.89; CI 0.82-0.96). Clinical outcome AUC for baseline and stimulated serum cortisol and PAC ranged from 0.56-0.66. This indicates low sensitivity and specificity.

Conclusions:

Low post-operative ACTH-stimulated PAC is predictive of biochemical remission after ADX. As post-operative ACTH stimulation tests are used to detect adrenal insufficiency, concurrent stimulated PAC measurements should be included in routine care. If confirmed, this approach could reduce follow-up visits to assess biochemical outcome.

Literaturverzeichnis:

- [1] J. W. CONN, "Primary aldosteronism.," *J Lab Clin Med*, vol. 45, no. 4, pp. 661–4, Apr. 1955.
- [2] S. Monticone *et al.*, "Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice," *J Am Coll Cardiol*, vol. 69, no. 14, pp. 1811–1820, Apr. 2017, doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.052.
- [3] E. Gkaniatsa *et al.*, "Increasing Incidence of Primary Aldosteronism in Western Sweden During 3 Decades – Yet An Underdiagnosed Disorder," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 106, no. 9, pp. e3603–e3610, Aug. 2021, doi: 10.1210/clinem/dgab327.
- [4] J. B. Cohen, D. L. Cohen, D. S. Herman, J. T. Leppert, J. B. Byrd, and V. Bhalla, "Testing for Primary Aldosteronism and Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use Among U.S. Veterans," *Ann Intern Med*, vol. 174, no. 3, pp. 289–297, Mar. 2021, doi: 10.7326/M20-4873.
- [5] R. Libianto, M. Stowasser, G. Russell, P. J. Fuller, and J. Yang, "Improving Detection Rates for Primary Aldosteronism," *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, vol. 131, no. 07/08, pp. 402–408, Aug. 2023, doi: 10.1055/a-2048-6213.
- [6] G. P. Rossi *et al.*, "A Prospective Study of the Prevalence of Primary Aldosteronism in 1,125 Hypertensive Patients," *J Am Coll Cardiol*, vol. 48, no. 11, pp. 2293–2300, Dec. 2006, doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.059.
- [7] A. Hannemann and H. Wallaschofski, "Prevalence of Primary Aldosteronism in Patient's Cohorts and in Population-based Studies - A Review of the Current Literature," *Hormone and Metabolic Research*, vol. 44, no. 03, pp. 157–162, Mar. 2012, doi: 10.1055/s-0031-1295438.
- [8] B. Zhou *et al.*, "Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants," *The Lancet*, vol. 398, no. 10304, pp. 957–980, Sep. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
- [9] P. Mulatero *et al.*, "Prevalence and Characteristics of Familial Hyperaldosteronism," *Hypertension*, vol. 58, no. 5, pp. 797–803, Nov. 2011, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175083.
- [10] R. P. Lifton *et al.*, "A chimaeric 11β -hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension," *Nature*, vol. 355, no. 6357, pp. 262–265, Jan. 1992, doi: 10.1038/355262a0.
- [11] U. I. Scholl *et al.*, "CLCN2 chloride channel mutations in familial hyperaldosteronism type II," *Nat Genet*, vol. 50, no. 3, pp. 349–354, Mar. 2018, doi: 10.1038/s41588-018-0048-5.
- [12] U. I. Scholl *et al.*, "Hypertension with or without adrenal hyperplasia due to different inherited mutations in the potassium channel KCNJ5," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 109, no. 7, pp. 2533–2538, Feb. 2012, doi: 10.1073/pnas.1121407109.
- [13] M. Choi *et al.*, "K⁺ Channel Mutations in Adrenal Aldosterone-Producing Adenomas and Hereditary Hypertension," *Science (1979)*, vol. 331, no. 6018, pp. 768–772, Feb. 2011, doi: 10.1126/science.1198785.

- [14] U. I. Scholl *et al.*, "Recurrent gain of function mutation in calcium channel CACNA1H causes early-onset hypertension with primary aldosteronism," *Elife*, vol. 4, Apr. 2015, doi: 10.7554/eLife.06315.
- [15] H. E. Korah and U. I. Scholl, "An Update on Familial Hyperaldosteronism," *Hormone and Metabolic Research*, vol. 47, no. 13, pp. 941–946, Dec. 2015, doi: 10.1055/s-0035-1564166.
- [16] U. I. Scholl *et al.*, "Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism," *Nat Genet*, vol. 45, no. 9, pp. 1050–1054, Sep. 2013, doi: 10.1038/ng.2695.
- [17] F. Beuschlein *et al.*, "Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension," *Nat Genet*, vol. 45, no. 4, pp. 440–444, Apr. 2013, doi: 10.1038/ng.2550.
- [18] J. C. Behrends *et al.*, "Duale Reihe Physiologie," *Duale Reihe Physiologie*, Feb. 2021, doi: 10.1055/B000000462.
- [19] D. A. Heinrich *et al.*, "Primary aldosteronism: key characteristics at diagnosis: a trend toward milder forms," *Eur J Endocrinol*, vol. 178, no. 6, pp. 605–611, Jun. 2018, doi: 10.1530/EJE-17-0978.
- [20] V.-C. Wu *et al.*, "Prevalence and clinical correlates of somatic mutation in aldosterone producing adenoma-Taiwanese population," *Sci Rep*, vol. 5, no. 1, p. 11396, Jun. 2015, doi: 10.1038/srep11396.
- [21] S. Monticone *et al.*, "Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis," *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 6, no. 1, pp. 41–50, Jan. 2018, doi: 10.1016/S2213-8587(17)30319-4.
- [22] S. Monticone *et al.*, "Renal damage in primary aldosteronism," *J Hypertens*, vol. 38, no. 1, pp. 3–12, Jan. 2020, doi: 10.1097/HJH.0000000000002216.
- [23] F. Buffolo *et al.*, "Primary Aldosteronism and Obstructive Sleep Apnea," *Hypertension*, vol. 74, no. 6, pp. 1532–1540, Dec. 2019, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13833.
- [24] H. Murck *et al.*, "Differential effects of reduced mineralocorticoid receptor activation by unilateral adrenalectomy vs mineralocorticoid antagonist treatment in patients with primary aldosteronism - Implications for depression and anxiety," *J Psychiatr Res*, vol. 137, pp. 376–382, May 2021, doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.02.064.
- [25] M. Bollati *et al.*, "Atrial Fibrillation and Aortic Ectasia as Complications of Primary Aldosteronism: Focus on Pathophysiological Aspects," *Int J Mol Sci*, vol. 23, no. 4, p. 2111, Feb. 2022, doi: 10.3390/ijms23042111.
- [26] G. P. Piaditis *et al.*, "High prevalence of autonomous cortisol and aldosterone secretion from adrenal adenomas," *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 71, no. 6, pp. 772–778, Dec. 2009, doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03551.x.
- [27] K.-Y. Peng *et al.*, "Presence of Subclinical Hypercortisolism in Clinical Aldosterone-Producing Adenomas Predicts Lower Clinical Success," *Hypertension*, vol. 76, no. 5, pp. 1537–1544, Nov. 2020, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15328.

- [28] J. Gerards *et al.*, "Impaired Glucose Metabolism in Primary Aldosteronism Is Associated with Cortisol Cosecretion," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 104, no. 8, pp. 3192–3202, 2019, doi: 10.1210/jc.2019-00299.
- [29] D. A. Heinrich *et al.*, "Influence of cortisol cosecretion on non-ACTH-stimulated adrenal venous sampling in primary aldosteronism: a retrospective cohort study," *Eur J Endocrinol*, vol. 187, no. 5, pp. 637–650, Nov. 2022, doi: 10.1530/EJE-21-0541.
- [30] L. K. Nieman *et al.*, "The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 93, no. 5, pp. 1526–1540, May 2008, doi: 10.1210/jc.2008-0125.
- [31] L. T. Braun *et al.*, "Whom Should We Screen for Cushing Syndrome? The Endocrine Society Practice Guideline Recommendations 2008 Revisited," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 107, no. 9, pp. e3723–e3730, Aug. 2022, doi: 10.1210/clinem/dgac379.
- [32] C. Adolf *et al.*, "Cortisol Excess in Patients With Primary Aldosteronism Impacts Left Ventricular Hypertrophy," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 103, no. 12, pp. 4543–4552, Dec. 2018, doi: 10.1210/jc.2018-00617.
- [33] W. Arlt *et al.*, "Steroid metabolome analysis reveals prevalent glucocorticoid excess in primary aldosteronism," *JCI Insight*, vol. 2, no. 8, pp. 1–14, 2017, doi: 10.1172/jci.insight.93136.
- [34] T. A. Williams *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*, vol. 5, no. 9, pp. 689–699, Sep. 2017, doi: 10.1016/S2213-8587(17)30135-3.
- [35] J. W. Funder *et al.*, "The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 101, no. 5, pp. 1889–1916, May 2016, doi: 10.1210/jc.2015-4061.
- [36] E. Rossi, F. Perazzoli, A. Negro, and A. Magnani, "Diagnostic rate of primary aldosteronism in Emilia-Romagna, Northern Italy, during 16 years (2000–2015)," *J Hypertens*, vol. 35, no. 8, pp. 1691–1697, Aug. 2017, doi: 10.1097/HJH.0000000000001384.
- [37] P. Mulatero, S. Monticone, J. Burrello, F. Veglio, T. A. Williams, and J. Funder, "Guidelines for primary aldosteronism: uptake by primary care physicians in Europe," *J Hypertens*, vol. 34, no. 11, pp. 2253–2257, Nov. 2016, doi: 10.1097/HJH.0000000000001088.
- [38] D. A. Heinrich *et al.*, "Safety of medical adjustment and confirmatory testing in the diagnostic work-up of primary aldosteronism," *Eur J Endocrinol*, vol. 181, no. 4, pp. 421–428, Oct. 2019, doi: 10.1530/EJE-19-0138.
- [39] A. Lupi, M. Battistel, G. Barbiero, D. Miotto, G. P. Rossi, and E. Quaia, "Simultaneous bilateral adrenal vein sampling for primary aldosteronism: useful tips to make it simple and safe," *Eur Radiol*, vol. 29, no. 11, pp. 6330–6335, Nov. 2019, doi: 10.1007/s00330-019-06209-5.
- [40] G. P. Rossi *et al.*, "The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for Identifying the Major Subtypes of Primary Aldosteronism," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 97, no. 5, pp. 1606–1614, May 2012, doi: 10.1210/jc.2011-2830.

- [41] B. Heinze *et al.*, "Targeting CXCR4 (CXC Chemokine Receptor Type 4) for Molecular Imaging of Aldosterone-Producing Adenoma," *Hypertension*, vol. 71, no. 2, pp. 317–325, Feb. 2018, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09975.
- [42] X. Wu *et al.*, "[¹¹C]metomidate PET-CT versus adrenal vein sampling for diagnosing surgically curable primary aldosteronism: a prospective, within-patient trial," *Nat Med*, vol. 29, no. 1, pp. 190–202, Jan. 2023, doi: 10.1038/s41591-022-02114-5.
- [43] T. A. Williams and M. Reincke, "Non-invasive detection of a common, surgically correctable form of hypertension," *Nat Med*, vol. 29, no. 1, pp. 31–32, Jan. 2023, doi: 10.1038/s41591-022-02083-9.
- [44] G. Rossitto *et al.*, "Subtyping of Primary Aldosteronism in the AVIS-2 Study: Assessment of Selectivity and Lateralization," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 105, no. 6, pp. 2042–2052, Jun. 2020, doi: 10.1210/clinem/dgz017.
- [45] S. M. O'Toole *et al.*, "Low-grade Cortisol Cosecretion Has Limited Impact on ACTH-stimulated AVS Parameters in Primary Aldosteronism," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 105, no. 10, pp. e3776–e3784, Oct. 2020, doi: 10.1210/clinem/dgaa519.
- [46] T. Dekkers *et al.*, "Plasma Metanephrine for Assessing the Selectivity of Adrenal Venous Sampling," *Hypertension*, vol. 62, no. 6, pp. 1152–1157, Dec. 2013, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01601.
- [47] G. Ceolotto *et al.*, "Androstenedione and 17- α -Hydroxyprogesterone Are Better Indicators of Adrenal Vein Sampling Selectivity Than Cortisol," *Hypertension*, vol. 70, no. 2, pp. 342–346, Aug. 2017, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09415.
- [48] B. Schubert, M. Fassnacht, F. Beuschlein, S. Zenkert, B. Allolio, and M. Reincke, "Angiotensin II type 1 receptor and ACTH receptor expression in human adrenocortical neoplasms," *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 54, no. 5, pp. 627–632, May 2001, doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01253.x.
- [49] G. Arnaldi *et al.*, "Acth receptor mRNA in human adrenocortical tumors: Overexpression in aldosteronomas," *Endocr Res*, vol. 24, no. 3–4, pp. 845–849, Jan. 1998, doi: 10.3109/07435809809032695.
- [50] P. Ye, B. Mariniello, F. Mantero, H. Shibata, and W. E. Rainey, "G-protein-coupled receptors in aldosterone-producing adenomas: a potential cause of hyperaldosteronism," *Journal of Endocrinology*, vol. 195, no. 1, pp. 39–48, Oct. 2007, doi: 10.1677/JOE-07-0037.
- [51] Y. Jiang *et al.*, "Diagnostic Value of ACTH Stimulation Test in Determining the Subtypes of Primary Aldosteronism," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 100, no. 5, pp. 1837–1844, May 2015, doi: 10.1210/jc.2014-3551.
- [52] A. Moriya *et al.*, "ACTH stimulation test and computed tomography are useful for differentiating the subtype of primary aldosteronism," *Endocr J*, vol. 64, no. 1, pp. 65–73, 2017, doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0297.
- [53] T. Kita, E. Furukoji, T. Sakae, and K. Kitamura, "Efficient screening of patients with aldosterone-producing adenoma using the ACTH stimulation test," *Hypertension Research*, vol. 42, no. 6, pp. 801–806, Jun. 2019, doi: 10.1038/s41440-018-0191-5.

- [54] T. Sonoyama *et al.*, "Significance of Adrenocorticotropin Stimulation Test in the Diagnosis of an Aldosterone-Producing Adenoma," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 96, no. 9, pp. 2771–2778, Sep. 2011, doi: 10.1210/jc.2011-0573.
- [55] D. A. Heinrich *et al.*, "Adrenal Insufficiency After Unilateral Adrenalectomy in Primary Aldosteronism: Long-Term Outcome and Clinical Impact," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 104, no. 11, pp. 5658–5664, 2019, doi: 10.1210/jc.2019-00996.
- [56] X. Wang *et al.*, "Characteristics of preoperative steroid profiles and glucose metabolism in patients with primary aldosteronism developing adrenal insufficiency after adrenalectomy," *Sci Rep*, vol. 11, no. 1, p. 11181, Dec. 2021, doi: 10.1038/s41598-021-90901-4.
- [57] Y. Ishihara *et al.*, "Prediction of long-term biochemical cure in patients with unilateral primary hyperaldosteronism treated surgically based on the early post-operative plasma aldosterone value," *Endocr J*, vol. 69, no. 4, pp. EJ21-0430, 2022, doi: 10.1507/endocrj.EJ21-0430.
- [58] "Defined Daily Dose (DDD)." Accessed: Aug. 16, 2022. [Online]. Available: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>
- [59] J. Burrello *et al.*, "The Primary Aldosteronism Surgical Outcome Score for the Prediction of Clinical Outcomes After Adrenalectomy for Unilateral Primary Aldosteronism," *Ann Surg*, vol. 272, no. 6, pp. 1125–1132, Dec. 2020, doi: 10.1097/SLA.0000000000003200.
- [60] Y. Yang *et al.*, "Nomogram-Based Preoperative Score for Predicting Clinical Outcome in Unilateral Primary Aldosteronism," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 105, no. 12, pp. e4382–e4392, Dec. 2020, doi: 10.1210/clinem/dgaa634.
- [61] R. J. Handa, J. A. Sheng, E. A. Castellanos, H. N. Templeton, and R. F. McGivern, "Sex Differences in Acute Neuroendocrine Responses to Stressors in Rodents and Humans," *Cold Spring Harb Perspect Biol*, vol. 14, no. 9, p. a039081, Sep. 2022, doi: 10.1101/cshperspect.a039081.
- [62] M. G. Oyola and R. J. Handa, "Hypothalamic–pituitary–adrenal and hypothalamic–pituitary–gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity," *Stress*, vol. 20, no. 5, pp. 476–494, Sep. 2017, doi: 10.1080/10253890.2017.1369523.
- [63] T. A. Williams and M. Reincke, "MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited," *Eur J Endocrinol*, vol. 179, no. 1, pp. R19–R29, Jul. 2018, doi: 10.1530/EJE-17-0990.
- [64] G. Di Dalmazi, C. M. Berr, M. Fassnacht, F. Beuschlein, and M. Reincke, "Adrenal Function After Adrenalectomy for Subclinical Hypercortisolism and Cushing's Syndrome: A Systematic Review of the Literature," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 99, no. 8, pp. 2637–2645, Aug. 2014, doi: 10.1210/jc.2014-1401.
- [65] R. D. Gordon *et al.*, "Reduced adrenal secretory mass after unilateral adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma may explain unexpected incidence of hypotension," *J Hypertens*, vol. 7, pp. S210-211, 1989, doi: 10.1097/00004872-198900076-00101.
- [66] T. H. K. Puar, N. M. M. L. Stikkelbroeck, L. C. C. J. Smans, P. M. J. Zelissen, and Ad. R. M. M. Hermus, "Adrenal Crisis: Still a Deadly Event in the 21st Century," *Am J Med*, vol. 129, no. 3, pp. 339.e1-339.e9, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.amjmed.2015.08.021.

- [67] I. Bancos, S. Hahner, J. Tomlinson, and W. Arlt, "Diagnosis and management of adrenal insufficiency," *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 3, no. 3, pp. 216–226, Mar. 2015, doi: 10.1016/S2213-8587(14)70142-1.
- [68] G. Eisenhofer *et al.*, "The Saline Infusion Test for Primary Aldosteronism: Implications of Immunoassay Inaccuracy," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 107, no. 5, pp. e2027–e2036, Apr. 2022, doi: 10.1210/clinem/dgab924.
- [69] Statistisches Bundesamt (Destatis), "Gesundheitsausgaben: Deutschland, Jahre, Ausgabenträger." Accessed: May 05, 2023. [Online]. Available: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1683271035513&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=23611-0001&auswahltext=&werteabruf=starten#abreadcrumb>

Danksagung

Ein Mensch in meinem nahen Umfeld pflegte zu sagen: „Irgendwann kommt man irgendwo an.“ Ich denke, dieser Satz ist für viele Dinge sehr bezeichnend. Auch, oder vielleicht vor allem, in der Wissenschaft. Vielleicht landet man nicht immer dort, wo man ursprünglich vorhatte anzukommen. Ich für meinen Teil bin davon überzeugt, genau dort angekommen zu sein, wo ich hingehen wollte. Das verdanke ich einer Vielzahl von Menschen.

Allen voran möchte ich meiner Promotionskommission danken, die mir wissenschaftlich, fachlich und auch menschlich mit Rat und Tat zur Seite stand. Prof. Dr. med. Martin Reincke hat neben Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Matthias Kroiß und PD Dr. med. Cornelia Then meinen besonderen Dank verdient. Ich kann nicht aufzählen, wie viel ich während meiner Promotion und meiner Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft von ihm lernen durfte.

Zusätzlich gilt mein Dank meinen Mentoren, Dr. med. Daniel Heinrich und PD Dr. med. Christian Adolf. Sie haben mich durch die Fallstricke der klinischen Forschung und des klinischen Alltages geleitet. Für meine spätere Tätigkeit als Ärztin habe ich unzählige Erfahrungen in dieser doch kurzen Zeit mitnehmen dürfen und bin ihnen dafür zu großem Dank verpflichtet.

Ein Dank gilt zudem dem Team der Conn-Cushing-Ambulanz unter Leitung von Stephanie Zopp. Zu nennen sind neben Frau Zopp Türkan Coskun, Christina Bogacev, Kathrin Moser und Luisa Waldmann. Ohne sie und ihren Einsatz hätte diese Arbeit erst gar nicht entstehen können. Auch Jacqueline Putz möchte ich meinen tiefen Dank für ihre unglaubliche Unterstützung im klinischen Alltag aussprechen.

Ich bin meinem Partner und meiner Familie für ihre Geduld und Unterstützung während meiner Promotion unsagbar dankbar.

Letztlich danke ich auch meiner Biologielehrerin Frau Susanne Hentges, die meine Begeisterung für die Wissenschaft und die Medizin in besonderem Maße gefördert hat.

Affidavit



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Brüdgam, Denise

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

ACTH-stimuliertes Plasma-Aldosteron als Prädiktionsmarker für Langzeitremission in Patientinnen und Patienten mit Primärem Hyperaldosteronismus

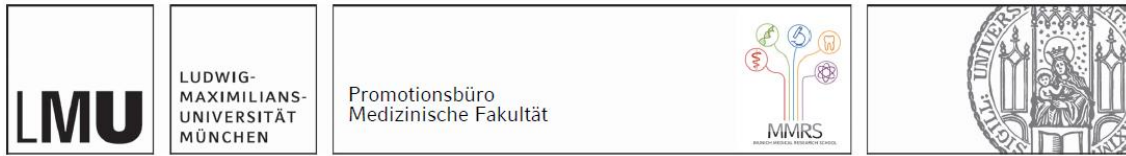
selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

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

München, 19.01.2026
Ort, Datum

Denise Brüdgam
Unterschrift Doktorandin

8. Übereinstimmungserklärung



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Brüdgam, Denise

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

ACTH-stimuliertes Plasma-Aldosteron als Prädiktionsmarker für Langzeitremission bei Patientinnen und Patienten mit Pri- märem Hyperaldosteronismus

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

München, 19.01.2026
Ort, Datum

Denise Brüdgam
Unterschrift Doktorandin

Publikationsliste

- **Ergebnisse dieser Dissertation publiziert in:** Bruedgam, D., Adolf, C., Schneider, H., Schwarzmüller, P., Mueller, L., Handgriff, L., Bidlingmaier, M., Kunz, S., Zimmermann, P., Deniz, S., Williams, T. A., Beuschlein, F., Reincke, M., & Heinrich, D. A. (2023). Post-operative ACTH-stimulated aldosterone predicts biochemical outcome in primary aldosteronism. In *European Journal of Endocrinology* (Vol. 189, Issue 6, pp. 611–618). Oxford University Press (OUP). <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad159>
- Tetti, M., Brüdgam, D., Burrello, J., Udager, A. M., Riester, A., Knösel, T., Beuschlein, F., Rainey, W. E., Reincke, M., & Williams, T. A. (2024). Unilateral Primary Aldosteronism: Long-Term Disease Recurrence After Adrenalectomy. In *Hypertension* (Vol. 81, Issue 4, pp. 936–945). Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.123.22281>
- Mansour, N., Mittermeier, A., Walter, R., Schachtner, B., Rudolph, J., Erber, B., Schmidt, V. F., Heinrich, D., Bruedgam, D., Tschaidse, L., Nowotny, H., Bidlingmaier, M., Kunz, S. L., Adolf, C., Ricke, J., Reincke, M., Reisch, N., Wildgruber, M., & Ingrisich, M. (2023). Integration of clinical parameters and CT-based radiomics improves machine learning assisted subtyping of primary hyperaldosteronism. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 14). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1244342>
- Mansour, N., Bruedgam, D., Dischinger, U., Kürzinger, L., Adolf, C., Walter, R., Öcal, O., Schmidt, V. F., Rudolph, J., Ricke, J., Reisch, N., Reincke, M., Wildgruber, M., & Heinrich, D. (2024). Effect of mild cortisol cosecretion on body composition and metabolic parameters in patients with primary hyperaldosteronism. In *Clinical Endocrinology* (Vol. 100, Issue 3, pp. 212–220). Wiley. <https://doi.org/10.1111/cen.15013>
- Schneider, H., Brüdgam, D., Nowotny, H. F., Schmidmaier, R., Reincke, M., & Adolf, C. (2024). Moderate salt restriction in primary aldosteronism improves bone metabolism through attenuation of urinary calcium and phosphate losses. In *European Journal of Endocrinology* (Vol. 190, Issue 4, pp. K47–K52). Oxford University Press (OUP). <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvae020>
- Enke, J. S., Ritzel, K., Asbach, E., Reitsam, N. G., Märkl, B., Knösel, T., Brüdgam, D., Kircher, M., Pfob, C. H., Bundschuh, R. A., Rinscheid, A., Nittbaur, B., Wienand, G., Schottelius, M., Reincke, M., Lapa, C., & Dierks, A. (2024). C-X-C Motif Chemokine Receptor 4–Directed Scintigraphy Using [99mTc]Tc-Pentixatec in Primary Aldosteronism: A Proof-of-Concept Study. *Journal of Nuclear Medicine*, 65(10), 1640–1644. <https://doi.org/10.2967/jnumed.124.268169>
- Hirsch, A., Adolf, C., Stüfchen, I., Beuschlein, F., Brüdgam, D., Bidlingmaier, M., Reincke, M., & Quinkler, M. (2024). NT-proBNP levels in patients with primary hyperaldosteronism and autonomous cortisol cosecretion. *European Journal of Endocrinology*, 191(4), 444–456. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvae119>
- Lamas, C., Araujo-Castro, M., Ostermair, L., Petersenn, E., Parra Ramírez, P., Rebollo-Román, Á., Stuefchen, I., Bruedgam, D., Ruiz-Sanchez, J. G., Michalopoulou, T., Perdomo, C. M., Hanzu, F. A., Adolf, C., & Reincke, M. (2024). Impact of Cortisol-Cosecretion on Adrenal Venous Sampling Results in Primary Aldosteronism: Study of 225 Cases. *Biomedicines*, 12(11), 2430. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12112430>
- Daneshpour, H., Brüdgam, D., Stüfchen, I., Heinrich, D. A., Bidlingmaier, M., Beuschlein, F., Kürzinger, L., Williams, T. A., Reincke, M., Schneider, H., & Adolf, C. (2024). Impact of confirmatory test results on subtype classification and biochemical outcome following

- unilateral adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. *Frontiers in Endocrinology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1495959>
- Yang, J., Burrello, J., Goi, J., Reincke, M., Adolf, C., Asbach, E., **Brüdgam, D.**, Li, Q., Song, Y., Hu, J., Yang, S., Satoh, F., Ono, Y., Libianto, R., Stowasser, M., Li, N., Zhu, Q., Hong, N., Nayak, D., ... Fuller, P. J. (2025). Outcomes after medical treatment for primary aldosteronism: an international consensus and analysis of treatment response in an international cohort. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 13(2), 119–133. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(24\)00308-5](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(24)00308-5)
 - Panarelli, A., Schweizer, J. R. de O. L., Stüfchen, I., **Brüdgam, D.**, Zopp, S., Zimmermann, P., Mulatero, P., Deniz, S., Beuschlein, F., Reincke, M., & Nowak, E. (2025). Prevalence and main characteristics of primary aldosteronism in bilateral macronodular adrenal disease: a systematic review of the literature. *European Journal of Endocrinology*, 192(3), S15–S25. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvaf020>