

---

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



**Vergleich diskordanter Bestätigungstest-Ergebnisse auf  
die Subtypenklassifizierung sowie das biochemische und klinische Outcome  
von Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus**

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

vorgelegt von  
Hediyeh Daneshpour  
aus  
Kressbronn am Bodensee

2026

---

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

Erstes Gutachten: Prof. Dr. Martin Reincke  
Zweites Gutachten: Prof. Dr. Moritz Wildgruber  
Drittes Gutachten: Prof. Dr. Michael Vogeser

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 09.03.2026

---

Meiner geliebten Mama

Minoo Kalantarpour

11.01.1964 – 23.06.2023

# Affidavit



## Eidesstattliche Versicherung

Daneshpour, Hedyeh

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname

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

**Vergleich diskordanter Bestätigungstest-Ergebnisse auf die Subtypenklassifizierung sowie das biochemische und klinische Outcome von 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.

Kressbronn, 11.03.2026

Ort, Datum

Hedyeh Daneshpour

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

# Übereinstimmungserklärung



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

Daneshpour, Hedyeh

Name, Vorname

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

**Vergleich diskordanter Bestätigungstest-Ergebnisse auf die Subtypenklassifizierung sowie das biochemische und klinische Outcome von Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus**

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

Kressbronn, 11.03.2026

Ort, Datum

Hedyeh Daneshpour

Unterschrift Hedyeh Daneshpour

# Inhaltsverzeichnis

<b>Affidavit</b> .....	<b>4</b>
<b>Übereinstimmungserklärung</b> .....	<b>5</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Publikation</b> .....	<b>9</b>
1.1 Beitrag zur Publikation.....	9
<b>2. Einleitung</b> .....	<b>11</b>
2.1 Die arterielle Hypertonie .....	11
2.2 Primäre Hypertonie .....	11
2.3 Sekundäre Hypertonie .....	13
2.4 Der primäre Hyperaldosteronismus (PA).....	14
2.4.1 Definition .....	14
2.4.2 Klinik des primären Hyperaldosteronismus.....	14
2.4.3 Prävalenz und Inzidenz .....	15
2.4.4 Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus .....	16
<b>2.4.4.1 Screening</b> .....	<b>16</b>
<b>2.4.4.2 Bestätigungstests</b> .....	<b>17</b>
<b>2.4.4.2.1 Kochsalzbelastungstest</b> .....	<b>17</b>
<b>2.4.4.2.2 Captopriltest</b> .....	<b>18</b>
<b>2.4.4.3 Subtypenklassifizierung</b> .....	<b>19</b>
<b>2.4.4.3.1 Computertomographie</b> .....	<b>19</b>
<b>2.4.4.3.2 Nebennierenvenenkatheter</b> .....	<b>20</b>
2.5 Therapiemöglichkeiten des primären Hyperaldosteronismus .....	22
2.5.1 Operative Therapie mittels Adrenalektomie (ADX).....	22
<b>2.5.1.1 Beurteilung des Therapieerfolges des primären Hyperaldosteronismus</b> .....	<b>22</b>
2.5.2 Medikamentöse Therapie mit Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten .....	24

---

2.6	Hypothesen der Doktorarbeit.....	25
3.	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>27</b>
4.	<b>Summary.....</b>	<b>32</b>
5.	<b>Paper .....</b>	<b>37</b>
6.	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>46</b>
	<b>Anhang Paper.....</b>	<b>54</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>56</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>57</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormons
ADX	Adrenalektomie
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
APA	Aldosteronproduzierendes Adenom
ARQ	Aldosteron-Renin-Quotient
BAH	Bilaterale Hyperplasie
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
BMI	Body-Mass-Index
CT	Computertomographie
DBD	Diastolischer Blutdruck
DDD	Defined Daily Dose (Tagesäquivalentdosis)
DRC	Direkte Renin-Konzentration
EH	Essenzielle Hypertonie
KCNJ5	Potassium inwardly rectifying channel, subfamily J, member 5
MR	Mineralokortikoidrezeptor
MRA	Mineralokortikoidrezeptorantagonist
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
NNVK	Nebennierenvenenkatheter
PA	Primärer Hyperaldosteronismus
PAC	Plasma-Aldosteronkonzentration
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SBD	Systolischer Blutdruck
Tab.	Tabelle

# 1. Publikation

Daneshpour H, Brüdgam D, Stüfchen I, Heinrich DA, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Kürzinger L, Williams TA, Reincke M, Schneider H, Adolf C. Impact of confirmatory test results on subtype classification and biochemical outcome following unilateral adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Nov 29;15:1495959. doi: 10.3389/fendo.2024.1495959. PMID: 39678193; PMCID: PMC11637841.

## 1.1 Beitrag zur Publikation

Im Rahmen des Projekts, das unter der Supervision von Prof. Reincke sowie der Leitung von PD Christian Adolf durchgeführt wurde, hatte die Promovierende eine zentrale Rolle in der Umsetzung der wissenschaftlichen Arbeit. Ihre Aufgaben umfassten mehrere wesentliche Bereiche, die sowohl die Vorbereitung als auch die erfolgreiche Durchführung des Projekts betrafen.

Zu Beginn führte die Promovierende eine Literaturrecherche durch, bei der sie relevante wissenschaftliche Arbeiten und Studien zusammentrug, um den aktuellen Stand der Forschung zu erfassen und die theoretische Grundlage für die Arbeit zu legen. Dies ermöglichte es, gezielt auf bestehende Forschungsergebnisse aufzubauen und die richtigen Hypothesen für das Projekt zu formulieren.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ihrer Arbeit war die Beschaffung der notwendigen klinischen und biochemischen Daten. Sie koordinierte die Datenakquise aus verschiedenen Quellen, darunter Datenbanken und Patientenakten, und stellte sicher, dass alle relevanten Informationen zur Verfügung standen. Dabei war sie auch für die Organisation der Plasma- und Urinprobenbeschaffung verantwortlich. Dies beinhaltete die Kommunikation mit verschiedenen Laboren, die die Messungen und Tests durchführten, sowie die logistische Koordination des Probenversands. Sie stellte sicher, dass alle Proben ordnungsgemäß vorbereitet und an die entsprechenden Labore übermittelt wurden, um konsistente und qualitativ hochwertige Daten zu gewährleisten. Im Anschluss daran war sie für die Auswertung der Daten zuständig. Diese beinhaltete die systematische Zusammenstellung, statistische Analyse und Interpretation der Ergebnisse, um fundierte Schlussfolgerungen zu ziehen und die Forschungshypothesen zu überprüfen.

Ein weiterer wesentlicher Teil ihrer Tätigkeit war das Verfassen des Manuskripts. Sie nahm notwendige Korrekturen und Modifikationen am Text vor, um sicherzustellen, dass das Manuskript den wissenschaftlichen Standards entsprach und für die Publikation geeignet war.

Im Verlauf des Publikationsprozesses stand die Promovierende in regelmäßigem Kontakt mit den Reviewern des Journals, die das Manuskript begutachteten. Dabei nahm sie deren Anmerkungen und Verbesserungsvorschläge detailliert auf und setzte die erforderlichen Änderungen um, um das Manuskript den Anforderungen der Fachzeitschrift anzupassen. Dieser Prozess beinhaltete sowohl inhaltliche Anpassungen als auch stilistische und formale Überarbeitungen, um die Qualität der Arbeit weiter zu optimieren und sie schlussendlich publikationsreif zu machen.

## 2. Einleitung

### 2.1 Die arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist mitunter eine der häufigsten internistischen Erkrankungen, welche weltweit die höchste Morbidität und Mortalität aufweist (1). Die Prävalenz wird nach derzeitiger Literatur mit 24-45% angegeben (1, 2). Zudem ist bekannt, dass die Prävalenz für einen Hypertonus mit einem höheren Alter in relevantem Maße steigt (3-5).

Die „European Society of Hypertension“ teilt die arterielle Hypertonie in verschiedene Stufen ein, welche der „2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension“ entnommen werden können und in Tabelle 1 (Tab. 1) zusammengefasst sind (6).

Tab. 1: Einteilung der arteriellen Hypertonie

Bezeichnung	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Optimal	< 120 mmHg	< 80 mmHg
Normaler Blutdruck (BD)	120-129 mmHg	80-84 mmHg
Hochnormaler BD	130-139 mmHg	85-89 mmHg
Hypertonie Grad I	140-159 mmHg	90-99 mmHg
Hypertonie Grad II	160-179 mmHg	100-109 mmHg
Hypertonie Grad III	≥ 180 mmHg	≥ 110 mmHg

Tab. 1 modifiziert nach (6).

### 2.2 Primäre Hypertonie

Eine der Formen der arteriellen Hypertonie ist die primäre Hypertonie, auch essenzielle Hypertonie genannt (7). Diese Art des Hypertonus wird dadurch definiert, dass keine sekundäre Ursache, wie endokrinologische, renale oder vaskuläre Erkrankungen vorliegt. Somit wird diese Form der Hypertonie auch als idiopathische Form des Hypertonus bezeichnet (8). Sie stellt ein erhöhtes Risiko für Schlaganfall, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und chronische

Niereninsuffizienz dar (7, 9, 10). Die genaue Ätiologie und molekularmedizinischen Hintergründe sind nach wie vor unbekannt (11). Jedoch geht man davon aus, dass bei der Pathogenese unter anderem endotheliale Dysfunktion, inflammatorische Reaktionen und oxidativer Stress eine relevante Rolle spielen (12-14). Zu den Risikofaktoren gehören Adipositas, geringe körperliche Aktivität, hoher Alkohol- und Salzkonsum, Rauchen, niedrige Kalium- und Calciumaufnahme (7, 15-17). Weiterhin wird das männliche Geschlecht und metabolische Erkrankungen wie Diabetes mellitus mit einem erhöhten Risiko für eine essenzielle Hypertonie in Verbindung gebracht (18-20). In Abbildung 1 (Abb. 1) werden Einflussfaktoren dargestellt, welche in einem gesteigerten Herzzeitvolumen und/oder in einem erhöhten peripheren Widerstand resultieren und somit die Höhe des Blutdrucks beeinflussen (21).

Abb. 1: Pathophysiologie der essenziellen arteriellen Hypertonie

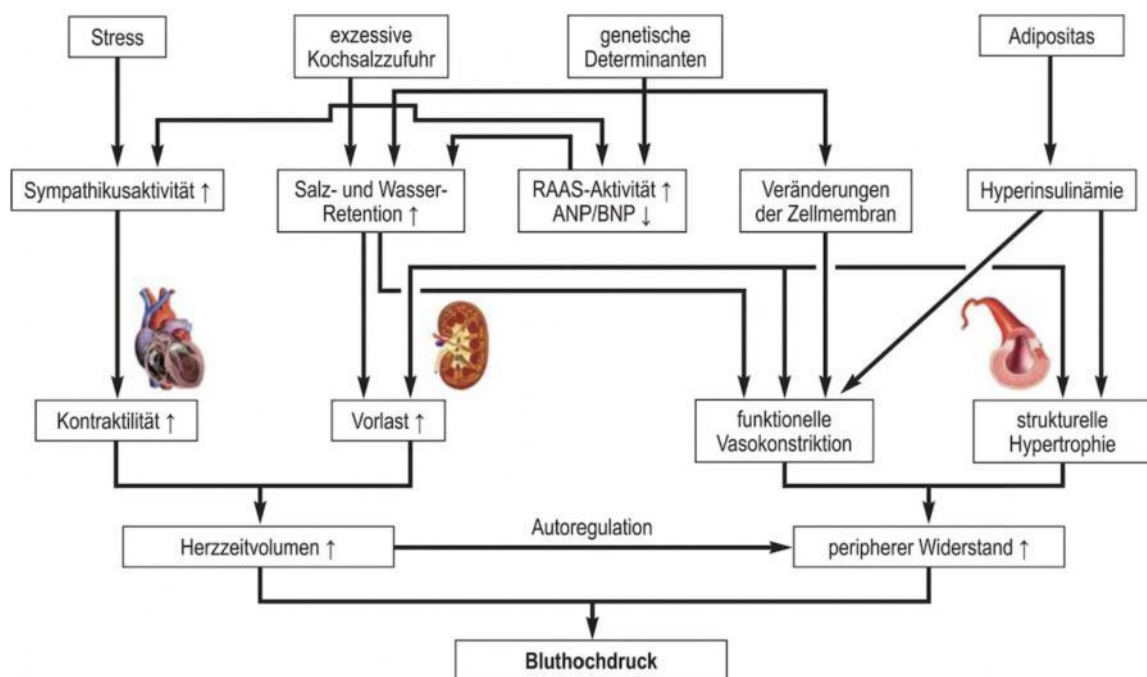


Abb. 1 nach (21).

## 2.3 Sekundäre Hypertonie

Zum anderen lässt sich die sekundäre Hypertonie als weitere Untergruppe der arteriellen Hypertonie definieren (22). Bei resistentem Hypertonus, der sich trotz der Einnahme von drei oder mehr antihypertensiven Präparaten in empfohlener Dosierung nicht suffizient einstellen lässt, muss an diese Form der Hypertonie gedacht werden (13, 23). Weiterhin sollte bei einem Alter < 40 Jahren sowie einem plötzlich nach oben entgleisendem Blutdruck eine weiterreichende Diagnostik zur Abklärung sekundärer Ursachen erfolgen (6, 24-26).

Neben dem primären Hyperaldosteronismus (PA) sind weitere Ursachen der sekundären Hypertonie zu nennen, welche in Tabelle 2 (Tab. 2) dargestellt sind (21, 26, 27).

Tab. 2. Häufigste Ursachen der sekundären Hypertonie

Sekundäre Ursache	Prävalenz	Screening
Obstruktive Schlafapnoe	>1-15%	Anamnese, Polygrafie
Erkrankung des Nierenparenchyms	2-10%	Kreatinin, Nierenultraschall, Urin
Nierenarterienstenose	2,5-20%	Duplexsonografie
Primärer Hyperaldosteronismus	6-23%	Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ)
Schilddrüsenerkrankungen	1-3%	Thyroidea-Stimulierendes Hormon (TSH)
Morbus Cushing	<1%	Dexamethasonhemmttest
Phäochromozytom	<1%	Plasmametanephrine und Normetanephrin

Tab. 2 modifiziert nach (21, 26, 27).

## 2.4 Der primäre Hyperaldosteronismus (PA)

Der primäre Hyperaldosteronismus (PA) wurde im Jahr 1955 erstmals von Jerome W. Conn beschrieben. Er untersuchte in seiner Tätigkeit als Endokrinologe eine Patientin mit schwerer Hypertonie. Auffällig waren hierbei neben der Hypertonie zudem eine Hypokaliämie sowie eine metabolische Alkalose (28). Bei der Patientin war die Ursache der Ausprägung dieser Trias ein Aldosteron produzierendes Adenom in der Nebenniere. Nach einer Adrena-ektomie verbesserte sich der Allgemeinzustand der Patientin deutlich. Diese Erkenntnis gab Anhalt dafür, künftig bei Patienten mit Hypertonus an den primären Hyperaldosteronismus als Differentialdiagnose zu denken. Dem Entdecker zu ehren wird dieses Krankheitsbild heute auch als Conn-Syndrom bezeichnet (28). Lange Zeit blieb das Vorhandensein der Symptomtrias mit Hypertonie, Hypokaliämie und metabolische Alkalose eine Voraussetzung zur Diagnosestellung (29, 30).

### 2.4.1 Definition

Der PA wird charakterisiert durch eine teilautonome Freisetzung des Hormons Aldosteron unabhängig der physiologischen Regulationsmechanismen, wie dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (31-33). Hierdurch kommt es zu einer Flüssigkeits- und Natriumretention sowie einer gesteigerten Kaliumausscheidung (32, 34-36). Dies führt zur Hypertonie, Hypokaliämie sowie einer metabolischen Alkalose, wobei heute bekannt ist, dass auch eine normokaliämische Form des PA vorliegen kann (32, 37, 38).

### 2.4.2 Klinik des primären Hyperaldosteronismus

Patienten mit PA weisen ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, wie Apoplex, koronare Herzkrankheit, Vorhofflimmern, Myokardinfarkt sowie linksventrikuläre Hypertrophie auf, welche durch die arterielle Hypertonie und die direkte Auswirkung des Aldosteronexzesses erklärbar sind (39-44). Zudem wurde ein gesteigertes Aufkommen von metabolischen Erkrankungen, wie Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu gematchten Patienten mit essenziellem Hypertonus beobachtet (45-47).

Hingegen der früheren Annahme der Symptomtrias mit Hypertonie, Hypokaliämie und metabolischer Alkalose weiß man heute, dass für die Stellung der Verdachtsdiagnose nicht

zwangsläufig eine Hypokaliämie vorliegen muss (38, 48). Viel häufiger tritt die normokaliämie Form des PA auf (49). Aktuellen Daten zufolge sind circa 43 % der Patienten mit PA von dieser Form betroffen (50). In anderen Studien werden sogar Prävalenzen von bis zu 90% angegeben (38, 51, 52). Die Betroffenen zeigen in der Regel einen weniger stark ausgeprägten Phänotypen mit milderem biochemischen und klinischen Parametern verglichen mit Patienten mit der hypokaliämischen Form des PA (53).

### **2.4.3 Prävalenz und Inzidenz**

Unter den sekundären Formen des Hypertonus stellt der PA die häufigste Erkrankung dar (37, 54). Die Prävalenz des PA bei Patienten in der hausärztlichen Versorgung liegt bei bis zu 13% und bis zu 30 % in spezialisierten Bluthochdruckambulanzen (37, 55, 56). Bei ca. 19 Millionen von Hypertonus betroffenen Patienten ergibt das ca. 2,5 Millionen Patienten mit PA in Deutschland (57, 58).

Die häufigsten Erscheinungsformen sind hierbei das unilaterale Aldosteron-produzierende Adenom (APA) oder eine Hyperplasie der Nebennierenrinde, welche sowohl eine als auch beide Nebennieren betreffen kann (31). Es lassen sich etwa zwei Drittel der Fälle auf eine bilaterale adrenale Hyperplasie (BAH) zurückführen, bei knapp einem Drittel der Patienten liegt eine unilaterale Problematik (APA) vor (37). Die PAPY-Studie ergab eine Verteilung von ca. 35% APA und 65% BAH (54).

Aktuellen Daten zufolge erhalten lediglich 1% der Patienten, die mutmaßlich unter PA leiden, ein Screening (59). Bis es zur korrekten Diagnose PA kommt, vergehen mehrere Jahre (60). Eine Verbesserung der Diagnostik ist somit essenziell, um den Patienten eine adäquate Behandlung zu ermöglichen und die oben genannten kardiovaskulären sowie metabolischen Risiken zu minimieren (59).

## 2.4.4 Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus

Abb. 2.: Diagnostischer Workflow

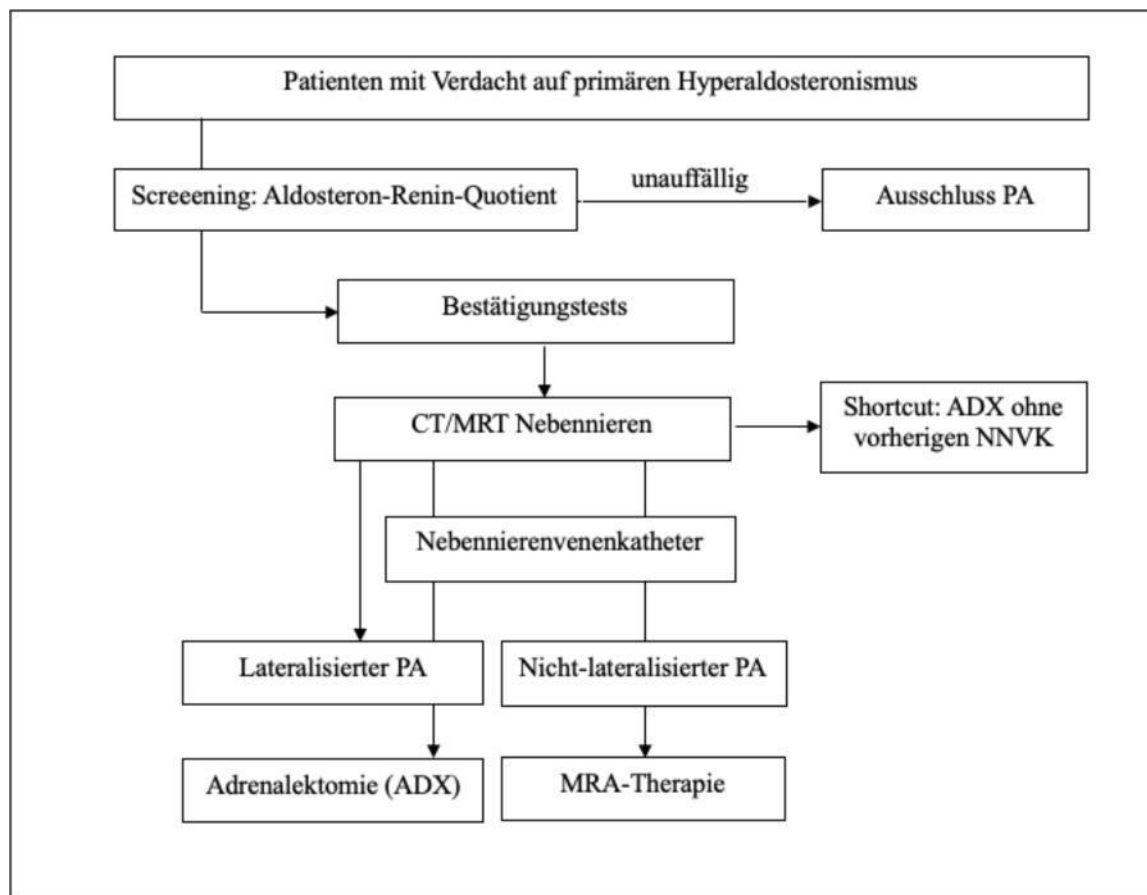


Abb. 2 modifiziert nach (32).

### 2.4.4.1 Screening

Die „Clinical Practice Guideline for PA“ empfiehlt ein Screening bei Patienten mit persistierendem Blutdruck über 150/100 mmHg trotz antihypertensiver Therapie. Die Blutdruckmessungen sollten hierbei an drei verschiedenen Tagen erfolgen. Eine weiterführende Abklärung ist ebenfalls indiziert bei Vorliegen einer spontanen oder diuretikainduzierten Hypokaliämie, dem Nachweis eines Nebenniereninzidentaloms in der Bildgebung, dem Bestehen eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms oder einer positiven Familienanamnese (32).

Das Screening erfolgt durch die initiale Messung des Aldosteron/Renin-Quotienten (ARQ) im Plasma, um potenziell erkrankte Patienten zu identifizieren. Vor dem Screening wird die antihypertensive Medikation eingestellt, um fehlerhafte Ergebnisse zu vermeiden. In Tabelle 3 (Tab.3) sind die Auswirkungen verschiedener Antihypertensiva auf den ARQ dargestellt

(61). Falls ein Absetzen aus ärztlicher Sicht nicht umsetzbar ist, erhält der Patient Medikamente, die einen limitierten Einfluss auf den ARQ haben, wie den Alpha-1-Adrenorezeptorblocker Doxazosin oder den Kalziumkanalblocker Verapamil (32). Patienten mit einem pathologischen ARQ  $\geq 12$  pg/mg erhalten im Anschluss meist mindestens einen Bestätigungstest, um die Diagnose zu verwerfen oder zu verifizieren (32, 62). Der diagnostische Workflow wird in Abbildung 2 (Abb. 2) dargestellt.

Tab. 3: Verschiedene Antihypertensive und ihr Einfluss auf den ARQ

Medikamentengruppe	Wirkstoff	Einfluss auf den ARQ	Empfohlene Pause
Zentrale $\alpha$ -2-Agonisten	Clonidin, Moxonidin	Falsch-positiv	1 Woche
Beta-Blocker	Bisoprolol, Atenolol	Falsch-positiv	1 Woche
Ovulationshemmer	Levonorgestrel, Ethinylestradiol	Falsch-positiv	4 Wochen
ACE-Hemmer	Ramipril, Enalapril	Falsch-negativ	1 Woche
AT1R-Antagonisten	Candesartan, Valsartan	Falsch-negativ	1 Woche
Schleifendiuretika	Furosemid, Torasemid	Falsch-negativ	1 Woche

Tab. 3 modifiziert nach (61).

#### 2.4.4.2 Bestätigungstests

##### 2.4.4.2.1 Kochsalzbelastungstest

Der Kochsalzbelastungstest (SIT) findet eine weite Anwendung in der Diagnostik des PA und ist der am häufigsten durchgeführte Bestätigungstest (63). Die Durchführung des Tests im Sitzen hat sich als sensitiver im Vergleich zur liegenden Position erwiesen (64).

„Die Endocrine Society Clinical Practice Guideline for PA“ empfiehlt die Durchführung des SIT am Morgen zwischen 8 und 9:30 Uhr. Nachdem der Patient für eine Stunde eine sitzende Position eingenommen hat, werden 2 Liter Natriumchlorid (0,9 %) intravenös über einen Zeitraum vom insgesamt vier Stunden verabreicht. Die Blutentnahme sollte vor

Beginn und nach der Infusion mit Ablauf der vier Stunden durchgeführt werden. Während des gesamten SIT sollte bei den Patienten ein Monitoring erfolgen und die Blutdruckwerte überwacht werden. Der SIT ist grundsätzlich bei Patienten mit schwer kontrollierbarem Blutdruck, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz und -rhythmusstörungen sowie Hypokaliämie kontraindiziert (32). Sollte der Patient während des SIT hypertensiv entgleisen, muss der Test abgebrochen und zur Diagnostik auf einen Alternativtest zurückgegriffen werden. Aldosteronwerte  $> 6$  ng/dl werden in unserer Abteilung als pathologisch angesehen.

#### **2.4.4.2.2 Captopriltest**

Ein weiterer verbreiteter Bestätigungstest ist der Captopriltest. Verglichen mit dem Kochsalzbelastungstest weist dieser ein geringeres Risiko für Nebenwirkungen oder Komplikationen auf (65). Somit kann dieser Test auch bei hypertensiver Entgleisung sowie abgebrochenem SIT als Alternative eingesetzt werden und wird von Patienten gut toleriert (66, 67).

Captopril sorgt für eine Inhibition des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) und damit die Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II. Eine Verringerung der Angiotensin II-Synthese führt schlussendlich zu einer Abnahme der PAC und einer Erhöhung der PRC. Da bei Patienten mit PA eine teilautonome Aldosteronsekretion vorliegt, hat Captopril so gut wie keinen Einfluss auf die PAC, welcher nach der Durchführung des Bestätigungstests weiterhin erhöht bleibt (68). Im Gegensatz zu Patienten mit PA, lässt Captopril den PAC in normotensiven Patienten und Patienten mit essenziellem Hypertonus signifikant abfallen und erlaubt somit eine Abgrenzung dieser Pathologien voneinander (68).

Die „Endocrine Society Clinical Practice Guideline“ empfiehlt die orale Einnahme von 2550 Milligramm Captopril, nachdem der Patient für eine Stunde eine sitzende Position eingenommen hat. Die Blutentnahme erfolgt vor Captoprilgabe, sowie nach 60 und 120 Minuten (32). Auch hier werden die Parameter PAC, PRC und Cortisol bestimmt und evaluiert. Bei einer Aldosteronsuppression  $>30\%$  und stimuliertem Renin wird die Verdachtsdiagnose PA verworfen (32).

Hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit sowie Spezifität und Sensitivität wurden bereits verschiedenste Werte publiziert. Diese diagnostische Unstetigkeit lässt sich auf die hohe Variabilität in der Durchführung zurückführen (69).

In der „Japan Endocrine Society Clinical Practice Guideline“ wurde zur Diagnosestellung des PA bei Durchführung des CCT der ARQ als Richtwert genannt. Während in westlicher

Literatur zur Berechnung des ARQ neben der Plasma-Aldosteron-Konzentration (PAC) die Plasma-Renin-Konzentration (PRC) herangezogen wird, wurde in dieser Guideline sowohl ein Cut-Off mittels PRC auch einer mit Berücksichtigung der aktive Reninkonzentration (ARC) angegeben. Der Cut-Off für den ARQ mit der Berechnung PAC/PRA beträgt  $\geq 200$  pg/ml, bei PAC/ARC sind es  $\geq 40$  pg/ml (70).

#### **2.4.4.3 Subtypenklassifizierung**

Die Subtypenklassifizierung stellt eine essenzielle Säule in der Diagnostik dar, da hiervon die Therapieentscheidung maßgeblich abhängt. Hierfür stehen der Nebennierenvenenkatheter (NNVK) und die Bildgebung mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) zur Verfügung (32). Bei Patienten unter 35 Jahren mit spontanen Hypokaliämien, einer deutlich erhöhten PAC sowie einer klar ersichtlichen einseitigen Raumforderung in der Bildgebung kann auf die Durchführung des NNVK verzichtet und direkt eine ADX eingeleitet werden (32).

##### **2.4.4.3.1 Computertomographie**

Grundsätzlich wird in der „Endocrine Society Clinical Practice Guideline for PA“ empfohlen, bei allen Patienten mit klinisch gesichertem PA eine CT anzufertigen, um strukturelle Veränderungen in einer oder beider Nebennieren festzustellen. So können selten auftretende Nebennierenkarzinome ausgeschlossen und erste Anzeichen für den vorliegenden Subtyp erlangt werden (32). Neben der normal erscheinenden Nebenniere, können Verplumpungen, sowie ein- oder beidseitige Makro- oder Mikroadenome auftreten (32, 61). Aldosteronproduzierende Adenome erscheinen in der Bildgebung als hypodense Raumforderungen, maligne Tumoren erkennt man hingegen als unklar abgrenzbare, inhomogene Struktur (61). Es ist hierbei zu betonen, dass die Bildgebung Limitationen aufweist, da kleinere strukturelle Veränderungen fehlinterpretiert werden können (61). So können kleinere Adenome übersehen oder fälschlicherweise als Hyperplasie gedeutet werden. Schließlich muss berücksichtigt werden, dass Nebennierenraumforderungen auch hormonell inaktiv sein können (Inzidentalom) (61).

#### 2.4.4.3.2 Nebennierenvenenkatheter

Zur Subtypendifferenzierung ist der Nebennierenvenenkatheter nach wie vor das Mittel der Wahl.

Bei der Durchführung wird über die rechte vena femoralis eine Kanüle perkutan eingeführt und durch die Injektion von Kontrastmittel die korrekte Position kontrolliert (71, 72). Die Applikation des Kontrastmittels muss unter wenig Druck erfolgen, um eine Gefäßruptur zu vermeiden (71). Über die vena cava inferior (IVC) gelangt der Radiologe in die rechte und linke Nebennierenvene. Die Blutentnahme erfolgt zum einen aus der Peripherie aus der IVC und zum anderen aus der linken und rechten Nebennierenvene (52, 71, 73).

Der Erfolg der Katheterisierung wird anhand des Quotienten aus der Plasma-Cortisolkonzentration (PCC) aus der Nebenniere und aus der Peripherie bemessen. Dieser sogenannte Selektivitätsindex (SI) liegt bei erfolgreicher NNVK ohne ACTH-Stimulation in der Regel bei einem Verhältnis von 2:1 (32, 74).

Selektivitätsindex:  $\frac{PCC_{zent}}{a1}$

PCCivC

Der Lateralisationsindex (LI) dient schließlich dazu, eine Aussage über den vorliegenden Subtypen zu treffen und eine unilaterale oder bilaterale Erkrankung festzustellen. Bei einem unilateralen PA zeigt sich ein einseitiger Aldosteronexzess (74). Der LI berechnet sich aus den Aldosteron/Cortisol-Quotienten (PAC/PCC) der dominierenden Seite und der nicht-dominierenden Seite, wobei ein Wert  $\geq 4$  eine unilaterale Erkrankung anzeigt (74).

Lateralisationsindex: PACdominant/PCCdominant

Eine Studie aus dem Jahr 2018 zeigte, dass von 90 Patienten mit diagnostiziertem PA, die keine Raumforderung in der Bildgebung zeigten, 61 eine Lateralisierung im NNVK aufwiesen. 67,8% dieser Patienten profitierten schließlich von einer ADX (75).

PACnicht-dominant/PCCnicht-dominant

In einigen Zentren erfolgt vor und während der Durchführung des NNVK eine Aldosteron-Stimulation durch ACTH. Dabei wird sich der direkte Einfluss des adrenokortikotropen Hormons ACTH auf die Aldosteron-Synthese zu nutzen gemacht (76).

In vergangenen Studien wurde gezeigt, dass sich das Ausmaß der Stimulation mit ACTH bei Patienten mit BAH und APA unterscheidet und man somit einen Anhalt für den vorliegenden Subtyp erhält (52). Bei Patienten mit APA kam es hierbei zu den höchsten und bei BAH zu den niedrigsten Aldosteronwerten (77). Außerdem wurde nach 120 Minuten Stimulation die beste diagnostische Genauigkeit erreicht (77).

Der Einsatz der NNVK zeigt jedoch einige Limitationen. Zum einen ist diese Untersuchung nicht in jedem Zentrum verfügbar und benötigt aufgrund der technischen Komplexität ein hohes Maß an Expertise (72, 78). Zum anderen handelt es sich hierbei um eine kostenintensive und invasive Untersuchungstechnik (79). Die hohe Variabilität der Anatomie, insbesondere der Gefäßversorgung der rechten Nebenniere, führt dazu, dass die Katheterisierung nicht immer erfolgreich ist. So wurden in einer Studie die Erfolgsraten der NNVK analysiert. Im retrospektiven Teil der Studie wurden 30,5% aller NNVK als beidseitig erfolgreich dokumentiert. 42,5% wurden nur linksseitig getroffen, in 10,5% wurde nur die rechte Seite getroffen. In 16,5% der Fälle konnten beide Nebennieren nicht katheterisiert werden (78). Prospektiv lag die Erfolgsrate bei 61,3%. 30,2% wurden einseitig und 8,5 % nicht getroffen (78). Rossi et al. zeigten eine bilaterale Selektivität in 80,1 % der Fälle (80). In einer Studie von Lee et al. war die Katheterisierung in 89,6% auf beiden Seiten erfolgreich (81). In München wird die Erfolgsrate mit 90% angegeben (82).

## **2.5 Therapiemöglichkeiten des primären Hyperaldosteronismus**

### **2.5.1 Operative Therapie mittels Adrenalektomie (ADX)**

Die Therapie der Wahl bei einer unilateralen Form des PA ist die Adrenalektomie (ADX), die eine kurative Behandlung darstellt (32, 83).

Die „Endocrine Society Clinical Practice for PA“ empfiehlt bei Patienten, bei denen ein unilateraler Subtyp festgestellt wurde und aufgrund von Kontraindikationen oder persönlicher Entscheidung eine ADX entfällt, eine Therapie mit MRA (32). Verglichen mit einer MRA-Therapie bei Patienten mit unilateraler Erkrankung, resultiert die ADX jedoch in einer deutlichen Verbesserung der klinischen und biochemischen Parameter (84, 85). Unilateral erkrankte Patienten unter MRA-Behandlung zeigten in vergangenen Studien ein signifikant höheres Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, wie Schlaganfälle, Vorhofflimmern oder Myokardinfarkt verglichen mit Patienten, die sich einer Operation unterzogen (85-88). Weiterhin konnte bei Patienten mit unilateraler Erkrankung nach einer ADX eine signifikante Verbesserung in systolischen und diastolischen Blutdruckwerten und in weiteren biochemischen Parametern beobachtet werden (89). Allerdings muss hierbei berücksichtigt werden, dass MRA-behandelte Patienten zwar tendenziell ein schlechteres Outcome zeigen, jedoch nur dann, wenn kein stimuliertes Renin und somit keine adäquate Wirkung erreicht wurde. Bei stimuliertem Renin konnte in vergangenen Studien ähnlich gute Ergebnisse wie zur ADX erzielt werden (83). Marzano et al. stellte hinsichtlich der linksventrikulären Hypertrophie eine ähnliche Verbesserung nach einer Behandlung mittels ADX verglichen mit MRA fest (90). Auch bei Betrachtung der Auswirkung auf metabolische Veränderungen könnte die ADX das Risiko zur Entwicklung eines Diabetes mellitus verringern (91).

#### **2.5.1.1 Beurteilung des Therapieerfolges des primären Hyperaldosteronismus**

Der Goldstandard zur Erfassung des Therapieerfolgs nach ADX wurde mit der „Primary Aldosteronism Surgical Outcome“ (PASO) Studie festgelegt. Die sogenannten PASO-Kriterien ermöglichen es, im Follow-Up die biochemische und klinische Remission bei Patienten nach ADX zu bewerten. Hierbei wurde sich in einem Expertenrat auf sechs Outcomes geeinigt, die der Tabelle 4 (Tab. 4) entnommen werden können (92).

Tab. 4: PASO-Kriterien

Complete clinical success	Normale Blutdruckwerte ohne die Notwendigkeit der Einnahme von Antihypertensiva.
Partial clinical success	Gleiche Blutdruckwerte nach ADX mit weniger Antihypertensiva ODER eine Verringerung der Blutdruckwerte mit gleicher/geringerer Menge an Antihypertensiva.
Absent clinical success	Unveränderte/ erhöhte Blutdruckwerte mit der gleichen/erhöhten Menge an Antihypertensiva.
Complete biochemical success	Beseitigte Hypokaliämien (falls prä-OP vorhanden), Normalisierung des ARQ. Bei Patienten mit Erhöhtem ARQ sollte eine Suppression des Aldosterons nach Bestätigungstest möglich sein.
Partial biochemical success	Beseitigte Hypokaliämien (falls prä-OP vorhanden), weiterhin erhöhter ARQ, verglichen mit prä-OP: $\geq 50\%$ Verringerung der PAC ODER pathologische, aber verbesserte Ergebnisse nach Bestätigungstests.
Absent biochemical success	Weiterhin bestehende Hypokaliämien, persistierend erhöhter ARQ, fehlende Suppression des PAC nach Bestätigungstest.
Tab. 4 modifiziert nach (91).	

Eine erstmalige Evaluation der klinischen und biochemischen Remission sollte nach drei Monaten nach ADX erfolgen. Die abschließende Bewertung sollte nach sechs bis 12 Monaten unter Berücksichtigung der in Tabelle 4 (Tab. 4) aufgelisteten Parametern stattfinden (92).

In der PASO-Studie konnte nach ADX eine vollständige biochemische Remission in 94%, eine vollständige klinische Remission jedoch nur in 37% der Fälle verzeichnet werden. Bei 47% Patienten lag im Follow-Up eine partielle klinische Remission vor (92). Eine weitere Studie zeigte in 77% der Patienten eine vollständige biochemische und in 22% eine vollständige klinische Remission. In 22% der Fälle ergab die Evaluation eine partielle biochemische und in 65% eine partielle klinische Remission (93). Chan et al. stellten fest, dass bei 41,7%

der Patienten mit fehlender klinischer Remission eine vollständige biochemische Remission vorlag (94).

Aus diesen Werten wird ersichtlich, dass eine Normalisierung des PA nicht immer mit einer Verbesserung der Blutdruckwerte einhergeht (95). Ein Ausbleiben der klinischen Remission wird mit weiteren Faktoren, wie Hyperlipidämien, Diabetes mellitus, dem männlichen Geschlecht, fortgeschrittenerem Alter, längerer und höher dosierten Einnahme von Antihypertensiva, niedrigeren Kaliumwerten und einem höherem BMI assoziiert (94, 96, 97).

### **2.5.2 Medikamentöse Therapie mit Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten**

Die „Endocrine Society Clinical Practice Guideline“ empfiehlt bei Patienten mit vorliegender bilateraler Erkrankung oder bei jenen, die sich entweder keiner ADX unterziehen können oder möchten, die Therapie mit Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) (32). Hierbei wird Spironolacton als das Therapeutikum der ersten Wahl und Eplerenon als Alternativpräparat angegeben (32).

Spironolacton wirkt als kompetitiver Inhibitor des Mineralokortikoidrezeptors und verhindert somit die Bindung von Aldosteron. Die Rückresorption von Natrium wird dadurch gehemmt und die Ausscheidung von Kalium gefördert, was den Hypertonus und die Hyperkaliämie ausgleicht.

Lechner et al. entwickelten einen Algorithmus für die MRA-Behandlung, bei der initial mit einer täglichen Dosis von 25 mg Spironolacton begonnen wird. Eine Anpassung wird bei anhaltend erhöhten Blutdruckwerten, Hypo- oder Hyperkaliämien sowie einer persistierenden Renin-Suppression nötig. Falls Komplikationen, wie eine Gynäkomastie oder erektile Dysfunktion auftreten, sollte ein Umstellung der Medikation auf Eplerenon als Off-Label-Therapie in Erwägung gezogen werden (98). Die Gynäkomastie bei Männern wurde bereits häufig als Nebenwirkung bei der Gabe von Spironolacton beschrieben (99, 100). Dosisabhängig tritt diese bei einer Einnahme von über 150 mg pro Tag in bis zu 50% der Fälle auf (101).

Eplerenon wirkt ähnlich zu Spironolacton, ist aber selektiver für den Mineralokortikoidrezeptor. Da es kaum eine Affinität zu Androgen- oder Progesteronrezeptoren aufweist, besteht ein geringeres Risiko für die oben genannten hormonellen Nebenwirkungen. Begonnen wird mit einer Dosis von 25 mg zwei Mal täglich. Diese wird unter Berücksichtigung des

Serumkaliumspiegels auf die Zieldosis von zwei Mal 50 mg gesteigert. Dabei ist es essenziell, regelmäßig den Serumkaliumspiegel sowie die Nierenfunktion zu überprüfen, um Hypokaliämien und andere Nebenwirkungen zu vermeiden (32).

In der „Primary Aldosteronism Medical Treatment Outcome“ (PAMO) Studie von Yang et al. wurden zudem Kriterien festgelegt, anhand derer der Behandlungserfolg bei Patienten mit PA beurteilt werden können, die eine MRA-Therapie erhalten haben. Diese sogenannten PAMO-Kriterien betonen hierbei ein nicht unterdrücktes Renin als Behandlungsziel und können die PASO-Kriterien ergänzen, um einen strukturierten Rahmen zur Beurteilung der Wirksamkeit der medikamentösen Behandlung des PA zu erreichen (102).

## 2.6 Hypothesen der Doktorarbeit

Ziel der vorliegenden Dissertation ist die Untersuchung der diagnostischen und klinischen Relevanz diskordanter Ergebnisse aus Bestätigungstests beim primären Hyperaldosteronismus (PA) sowie deren Einfluss auf die Subtypenklassifikation und therapeutische Konsequenzen. Ausgehend von aktuellen Leitlinien und bisher publizierten Daten ergeben sich mehrere zentrale Hypothesen.

Die gebräuchlichen Bestätigungstests zeigen im klinischen Alltag eine erhebliche Varianz in Bezug auf Sensitivität und Spezifität. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, welchen diagnostischen Erkenntnisgewinn mehrere Tests liefern könnten.

Die Durchführung von zwei Bestätigungstests kann jedoch zu widersprüchlichen Ergebnissen führen, wenn einer der Tests pathologisch und ein anderer unauffällig ausfällt. Solche diskordanten Konstellationen werfen nicht nur Fragen zur Validität der Tests, sondern auch zur daraus abgeleiteten therapeutischen Entscheidung auf. Insbesondere bei Patienten mit grenzwertigen biochemischen Befunden besteht das Risiko, dass eine vorliegende Erkrankung nicht erkannt und die Diagnose fälschlicherweise verworfen wird (61, 103).

Eine weitere zentrale Hypothese betrifft die in Europa vorherrschende Praxis, bei positivem Screening lediglich einen einzelnen Bestätigungstest durchzuführen. Im westlichen klinischen Alltag wird meistens auf einen der zur Verfügung stehenden Bestätigungstests zurückgegriffen, um die Diagnose PA zu verwerfen oder zu verifizieren (32). In asiatischen Ländern hingegen erhalten Patienten auf Grundlage der „Japan Endocrine Society Guideline“ mindestens zwei Bestätigungstests, unabhängig von dem Ergebnis des ersten Tests. Die Annahme, dass die in Europa verbreitete Praxis möglicherweise nicht ausreicht, um sämtliche klinisch relevanten PA-Fälle – insbesondere mit mild ausgeprägter oder grenzwertiger Biochemie – zuverlässig zu erfassen, ist somit zentraler Bestandteil dieser Arbeit. Die ergänzende Durchführung zusätzlicher Bestätigungstests könnte helfen, falsch-negative Ergebnisse zu vermeiden und die diagnostische Sicherheit zu erhöhen.

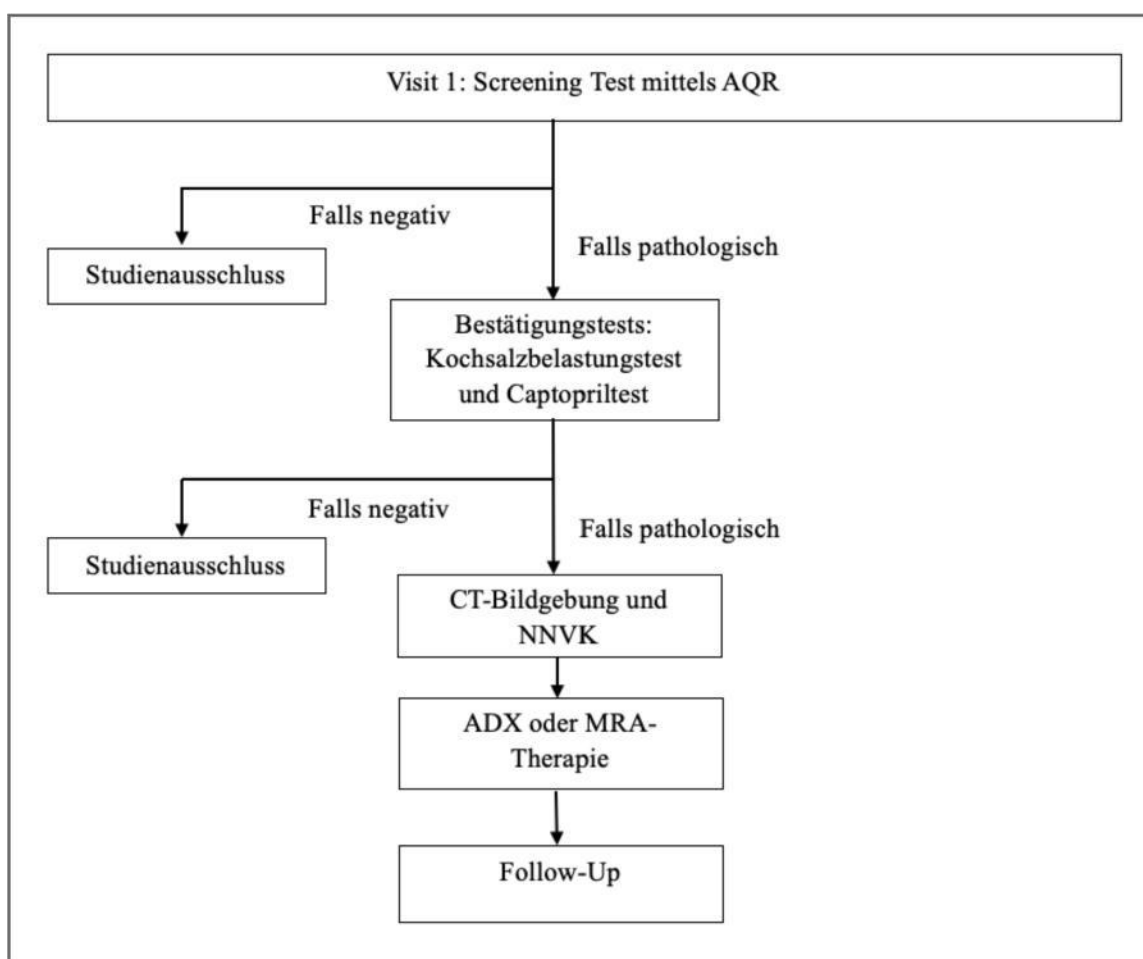
In einer Studie von Fukumoto et al. wurde gezeigt, dass Patienten mit diskordanten Testergebnissen – das heißt mit einem positiven und einem negativen Bestätigungstest – häufiger eine nicht-lateralisierte Form des PA aufweisen und sich durch einen insgesamt mildereren klinischen Phänotyp auszeichnen. Demnach werden diese Patienten leichter übersehen, wenn lediglich ein Bestätigungstest zur Verfügung steht. Viel entscheidender ist aus unserer Sicht die Frage, ob auch Patienten mit lateralisierender Erkrankung diskordant sein können, bei einem Bestätigungstests übersehen werden und demnach keine Möglichkeit auf eine klinische sowie biochemische Remission durch eine ADX erhalten würden. Auch wenn diese Patienten eine MRA-Therapie erhielten, wäre das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zur ADX weiterhin signifikant erhöht (86).

Diese Erkenntnisse wurden bisher nur anhand von asiatischen Kohorten beschrieben, welche sich im PA-Subtyp und Genetik von europäischen Patienten unterscheiden (70, 104). Die oben genannten Hypothesen werden daher im Rahmen der vorliegenden Arbeit anhand einer europäischen Kohorte untersucht und in Bezug auf diagnostische Genauigkeit, Subtypenklassifikation sowie therapeutische Konsequenzen analysiert.

### 3. Zusammenfassung

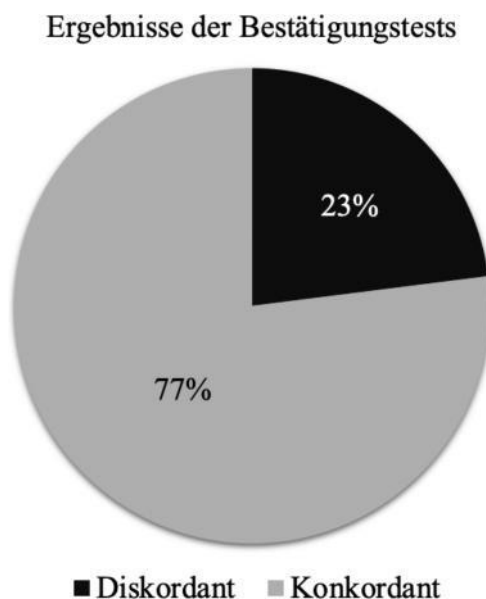
Die Diagnose des primären Hyperaldosteronismus (PA) erfolgt in einem mehrstufigen diagnostischen Ablauf, der mit einem Screening anhand des Aldosteron-Renin-Verhältnisses (ARR) beginnt und durch spezifische Bestätigungstests, wie den SIT und den CCT ergänzt wird, um so die Diagnose zu sichern oder zu verwerfen. Für unsere Studie verlief der Einschluss wie in Abbildung 3 (Abb. 3) veranschaulicht.

Abb. 3.: Studieneinschluss



Allerdings zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass etwa 23 % der Patienten diskordante Ergebnisse in diesen beiden Tests aufweisen. Diese Diskrepanz stellt eine erhebliche diagnostische Herausforderung dar, da unklar bleibt, ob diese Patienten eine bilaterale Form der Erkrankung aufweisen, die primär medikamentös behandelt wird, oder eine laterali-sierte Form, die potenziell durch eine ADX geheilt werden kann (Abb. 4).

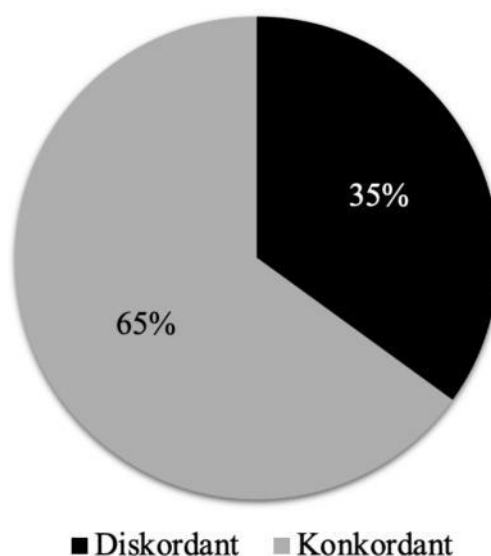
Abb. 4.: Ergebnisse der Bestätigungstest



Die Ergebnisse dieser Studie stehen im Gegensatz zu früheren Arbeiten, insbesondere zu den Befunden von Fukumoto et al. (105). Diese Studie hatte gezeigt, dass 96 % der Patienten mit diskordanten Testergebnissen einen nicht-lateralisierten PA aufwiesen, was darauf hindeutet, dass diese Patienten bevorzugt mit einer medikamentösen Therapie durch Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) behandelt werden sollten. Die aktuellen Ergebnisse widersprechen dieser Annahme insofern, als dass 35 % der Patienten mit diskordanten Testergebnissen in der vorliegenden Studie einen lateralisierenden PA aufwiesen (Abb.5). Somit könnte eine erhebliche Anzahl dieser Patienten von einer chirurgischen Intervention profitieren.

Abb. 5: Testergebnisse der Patienten mit unilateralem PA

Testergebnisse der Patienten mit unilateralem PA



Die Unterschiede zwischen den Studien können verschiedene Ursachen haben. Zum einen könnte die genetische Zusammensetzung der untersuchten Population eine Rolle spielen. Es ist bekannt, dass in asiatischen Populationen eine deutlich höhere Prävalenz von KCNJ5-Mutationen existieren, die mit der Entwicklung aldosteronproduzierender Adenome und einer lateralisierenden Erkrankung assoziiert werden (106, 107). Die genetischen Unterschiede könnten somit die Ergebnisse der Bestätigungstests beeinflussen und erklären, warum frühere Studien eine deutlich höhere Rate an nicht-lateralisierter PA bei Patienten mit diskordanten Testergebnissen ergaben. Zum anderen könnten auch methodische Unterschiede, insbesondere in der Durchführung und Interpretation der Bestätigungstests, zu abweichenden Ergebnissen geführt haben.

Die Erkenntnis, dass ein erheblicher Anteil der Patienten mit diskordanten Testergebnissen eine lateralisierte Erkrankung hat und somit potenziell von einer ADX profitieren kann, stellt die bisherige Praxis infrage, solche Patienten primär mit Medikamenten zu behandeln. In Fällen, in denen Bestätigungstests unterschiedliche Ergebnisse liefern, sollte daher die Möglichkeit einer lateralen Erkrankung nicht ausgeschlossen werden. Die Durchführung des NNVK bleibt mitunter der Goldstandard zur Subtypisierung des primären Aldosteronismus und ermöglicht eine Zuordnung der Aldosteronproduktion zu einer oder bei-

den Nebennieren. Die „Endocrine Society Practice Guideline“ empfiehlt den NNVK bereits als Standardmethode zur Differenzierung zwischen lateralisierendem und bilateralem PA, insbesondere wenn eine operative Behandlung in Erwägung gezogen wird (32). Die vorliegenden Ergebnisse untermauern die Notwendigkeit, einen NNVK auch bei Patienten mit diskordanten Testergebnissen durchzuführen, da eine alleinige Entscheidung auf Grundlage der Bestätigungstests das Risiko birgt, chirurgisch heilbare Fälle zu übersehen.

Trotz der wichtigen Erkenntnisse dieser Studie gibt es einige Limitationen, die berücksichtigt werden müssen. Ein wesentlicher Punkt ist die Verwendung von Immunoassays zur Messung der Aldosteronkonzentration. Verglichen mit LC-MS/MS scheint das kommerzielle Immunoassay weniger akkurate Ergebnisse zu liefern und weniger zuverlässig zu sein (108). Obwohl LC-MS/MS in diversen Studien eine höhere Sensitivität und Spezifität zeigt, muss hierbei betont werden, dass im Vergleich mit Immunoassay bei LC-MS/MS niedrigere Aldosteronwerte resultieren (109). Schlussfolgernd scheint Immunoassay demnach aufgrund von höheren Aldosteronwerten zu einer Überdiagnose zu führen (63). Es sind daher methodenspezifische Cut-Offs zu etablieren, um die diagnostische Genauigkeit zu verbessern (110).

Zudem gibt es eine hohe Variabilität in den betrachteten Parametern wie PAC, PRA und ARR. Diese Werte zeigen nicht immer eine Pathologie bei Patienten mit PA. So kann es bei der Durchführung von lediglich einem Bestätigungstest zu falsch-negativen Ergebnissen und damit zu einem fälschlichen Ausschluss von PA kommen (111, 112). Nach Maciel et al. und Tanabe et al. sollte also bei bestehendem Verdacht auf PA ein negativer Bestätigungstest nicht dazu führen, dass die Verdachtsdiagnose PA verworfen wird. Der ARQ sollte im Scree-ning beibehalten werden, jedoch sollen weitere Bestätigungstests folgen, um die korrekte Diagnose zu erhalten (111). Andere Studien betiteln hingegen Bestätigungstests als obsolet und postulieren eine alleinige Berücksichtigung des ARQ sowie klinische Charakteristiken bei der Diagnostik des PA (113). Zhu et al. beschrieben in der „ExcluPA“-Studie den SIT und CCT sogar als „Ausschlusstests“, da diese Tests mit einer höheren Zuverlässigkeit den Ausschluss als die Bestätigung des PA zeigten. Demnach gebe es keinen Vorteil in der Ausführung von Bestätigungstests (114). Zudem seien, je nach Zentrum, unterschiedliche Durchführungsprotokolle im Einsatz, weshalb eine Standardisierung bereits eine bessere Interpretierbarkeit der Bestätigungstests mit sich bringen würde (69).

Ein weiteres wichtiges Forschungsfeld stellt die Optimierung der diagnostischen Algorithmen dar. Künstliche Intelligenz und maschinelle Lernmodelle könnten dazu beitragen, eine präzisere Klassifikation von PA-Patienten zu ermöglichen, indem sie klinische, biochemische und genetische Daten kombinieren. Studien wie die von Buffolo et al. oder Burello et al. haben gezeigt, dass durch die Integration klinischer, biochemischer und genetischer Parameter Algorithmen entwickelt werden können, die eine präzisere Vorhersage ermöglichen, welche Patienten wahrscheinlich eine unilaterale Erkrankung haben und von einer Operation profitieren könnten (115, 116). Solche Modelle könnten langfristig dazu beitragen, dass Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für einen lateralen PA direkt zur ADX zugewiesen werden, ohne dass ein NNVK erforderlich ist.

Ein innovativer Ansatz ist die Evaluierung von Aldosteron-Metaboliten. Eine Studie von Prete et al. untersuchte den diagnostischen Nutzen von Urin-Steroidprofilen zur Differenzierung zwischen unilateralem und bilateralem PA und kam zu dem Schluss, dass diese Methode insbesondere für die frühe Erkennung des PA und die Identifikation von KCNJ5-mutierten APA eine wichtige Rolle spielen könnte. Weitere Studien sind erforderlich, um die klinische Anwendbarkeit dieser Technik zu validieren (117).

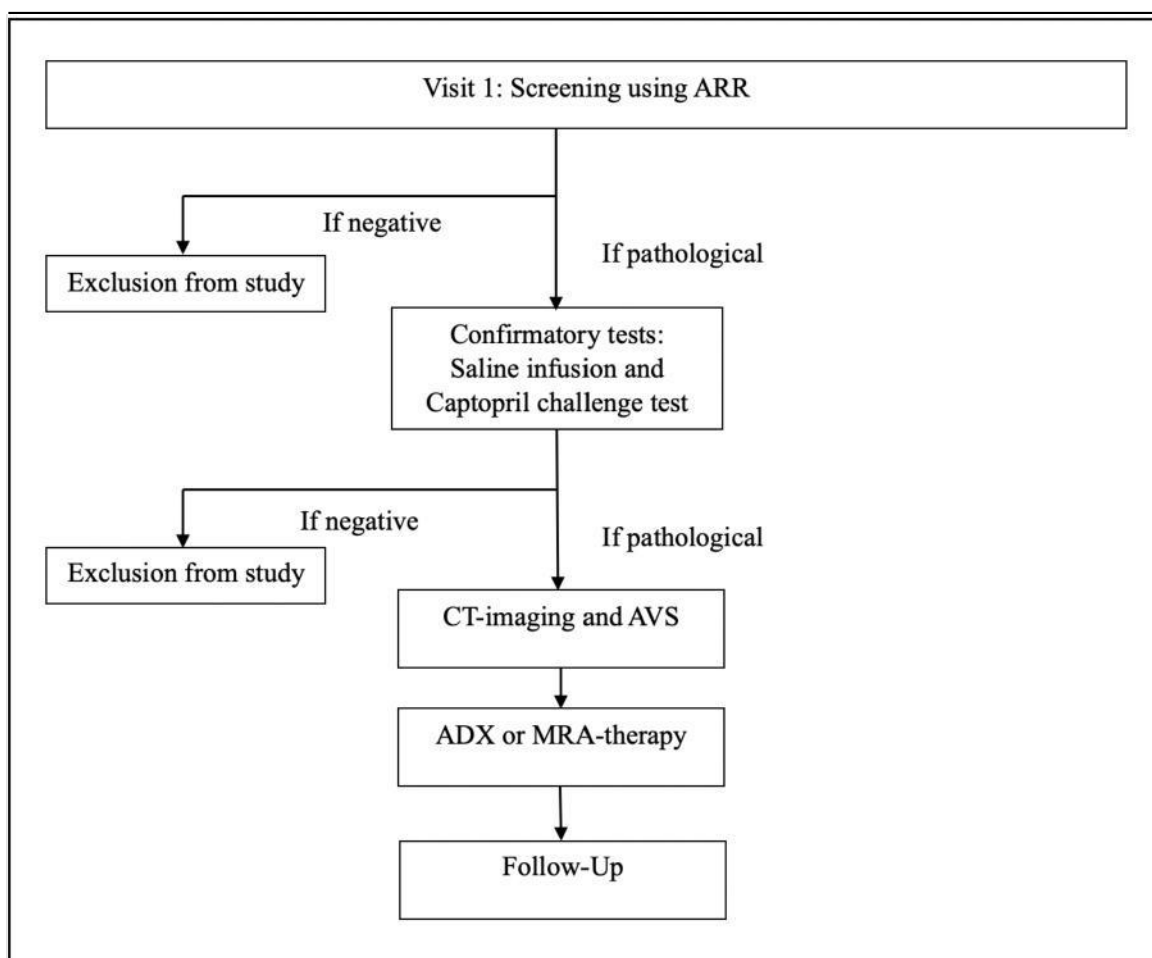
Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass diskordante Ergebnisse in Bestätigungstests nicht als Ausschlusskriterium für eine lateralisierte Erkrankung betrachtet werden sollten. Ein erheblicher Anteil dieser Patienten weist eine unilateral gesteigerte Aldosteronproduktion auf und kann durch eine ADX erfolgreich behandelt werden. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, dass in solchen Fällen weiterführende diagnostische Maßnahmen, insbesondere ein NNVK, durchgeführt werden, um die optimale Behandlungsstrategie zu bestimmen. Schlussendlich sollte ein negativer Bestätigungstest nicht zum Verwerfen der Diagnose PA führen.

Diese Erkenntnisse tragen zur Weiterentwicklung der Diagnostik und Therapie des PA bei und unterstreichen die Notwendigkeit eines individualisierten, patientenorientierten Ansatzes in der klinischen Praxis.

## 4. Summary

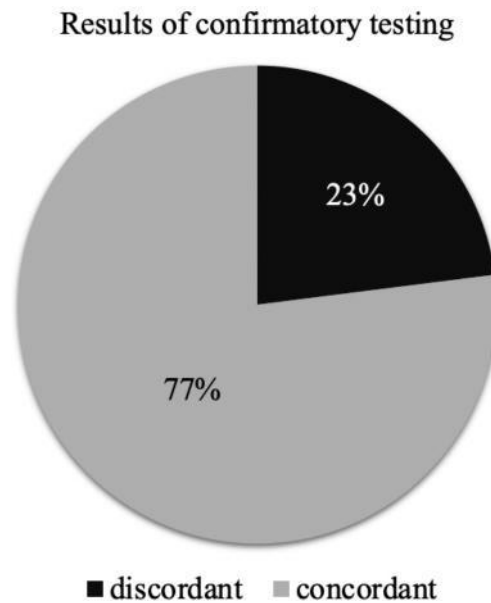
The diagnosis of primary aldosteronism (PA) follows a multi-step diagnostic process that begins with screening using the aldosterone-to-renin ratio (ARR) and is supplemented by specific confirmatory tests, such as the saline infusion test (SIT) and the captopril challenge test (CCT). In our study, patient inclusion proceeded as illustrated in Figure 3 (Fig. 3).

Fig. 3: Study inclusion



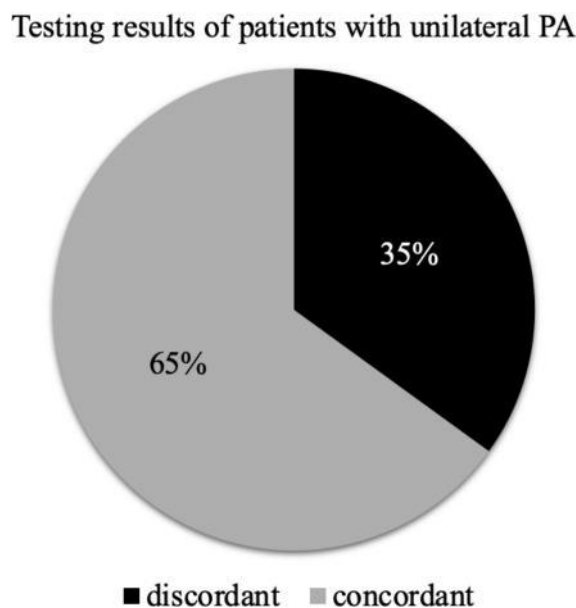
However, the results of this study show that approximately 23% of patients show discordant results between the two confirmatory tests. This discrepancy poses a significant diagnostic challenge, as it remains unclear whether these patients have a bilateral form of the disease - primarily treated pharmacologically - or a lateralized form, which could potentially be cured by adrenalectomy (ADX) (Fig. 4).

Fig. 4: Results of confirmatory testing



The findings of this study contrast with earlier work, particularly the study by Fukumoto et al. (105), which showed that 96% of patients with discordant test results had non-lateralized PA. This led to the assumption that these patients should preferentially be treated with mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs). The current findings contradict this assumption, as 35% of patients with discordant test results in our study exhibited a lateralized PA (Fig. 5). Consequently, a substantial number of these patients could benefit from surgical intervention.

Fig. 5: Testing results of patients with unilateral PA



The differences between studies may have various causes. On the one hand, the genetic composition of the study populations could play a role. It is known that Asian populations have a significantly higher prevalence of *KCNJ5* mutations, which are associated with the development of aldosterone-producing adenomas and a lateralized disease presentation (106, 107). These genetic differences could influence the results of the confirmatory tests and may explain why previous studies observed a higher rate of non-lateralized PA in patients with discordant test results. On the other hand, methodological differences - particularly in the execution and interpretation of confirmatory tests - could have contributed to discordant results. In cases where confirmatory tests yield differing results, the possibility of a lateralized disease should not be excluded.

Adrenal venous sampling (AVS) remains the gold standard for subtyping primary aldosteronism, enabling the assignment of aldosterone production to one or both adrenal glands. The “Endocrine Society Practice Guideline” already recommends AVS as the standard method to differ between lateralized and bilateral PA, particularly when surgical treatment is being considered (32). The present findings underscore the necessity of performing AVS even in patients with discordant test results, as relying solely on confirmatory tests carries the risk of missing surgically curable cases.

Despite the important insights of this study, several limitations must be considered. A major limitation is the use of immunoassays for measuring aldosterone concentration. Compared to LC-MS/MS, commercial immunoassays appear to provide less accurate and less reliable results (108). Although LC-MS/MS has shown higher sensitivity and specificity in various studies, it should be noted that LC-MS/MS typically yields lower aldosterone values compared to immunoassays (109). Consequently, immunoassays may lead to overdiagnosis due to higher measured aldosterone levels (63). Therefore, method-specific cut-off values must be established to ensure an accurate and reliable diagnosis (110).

There is also significant variability in measured parameters such as plasma aldosterone concentration (PAC), plasma renin activity (PRA), and ARR. These values do not always indicate pathology in PA patients. Performing only one confirmatory test can result in false-negative outcomes and a wrongful exclusion of PA (111,112). According to Maciel et al. and Tanabe et al., a negative confirmatory test should not dismiss the suspicion of PA if clinical signs suggest otherwise. The ARR should be retained in the screening process, but additional confirmatory tests should follow to ensure accurate diagnosis (111). Other studies argue that confirmatory tests are obsolete and advocate relying solely on ARR and clinical characteristics when diagnosing PA (113). Zhu et al., in the “ExcluPA” study, even described SIT and CCT as “exclusion tests,” since they demonstrated higher reliability in ruling out rather than confirming PA. As such, they concluded there is no added value in performing confirmatory tests (114). Furthermore, differing implementation protocols across centers mean that standardization would greatly enhance the interpretability of CCT results (69).

Another important research area is the optimization of diagnostic algorithms. Artificial intelligence and machine learning models may enable more accurate classification of PA patients by integrating clinical, biochemical, and genetic data. Studies by Buffolo et al. and Burello et al. have shown that algorithms combining these parameters can predict with greater accuracy which patients are likely to have unilateral disease and could benefit from surgery (115,116). In the long term, such models could help identify patients with a high probability of lateralized PA who could be referred directly for surgery without requiring invasive AVS.

An innovative approach involves the evaluation of aldosterone metabolites. A study by Prete et al. examined the diagnostic utility of urinary steroid profiles in differentiating unilateral from bilateral PA and concluded that this method may be particularly valuable for early

detection of PA and identifying KCNJ5-mutated APA. Further studies are necessary to validate the clinical applicability of this technique (117).

In summary, this study demonstrates that discordant confirmatory test results should not be regarded as an exclusion criterion for lateralized disease. A substantial proportion of these patients exhibit unilateral aldosterone overproduction and can be successfully treated with adrenalectomy. Therefore, it is essential that further diagnostic procedures - especially AVS - are carried out in such cases to determine an accurate treatment strategy. Ultimately, a negative confirmatory test should not rule out the diagnosis of PA.

These findings contribute to the advancement of diagnostic and therapeutic approaches in primary aldosteronism and emphasize the need for an individualized, patient-centered approach in clinical practice.

## 5. Paper

Daneshpour H, Brüdgam D, Stüfchen I, Heinrich DA, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Kürzinger L, Williams TA, Reincke M, Schneider H, Adolf C. Impact of confirmatory test results on subtype classification and biochemical outcome following unilateral adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. *Front Endocrinol (Lausanne)*.

2024 Nov 29;15:1495959. doi: 10.3389/fendo.2024.1495959. PMID: 39678193;

PMCID: PMC11637841.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310(9):959-68.
2. Collaboration NCDRF. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37-55.
3. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003;289(18):2363-9.
4. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM, et al. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2006;47(2):296-308.
5. Glynn RJ, Field TS, Satterfield S, Hebert PR, Buring JE, Taylor JO, et al. Modification of increasing systolic blood pressure in the elderly during the 1980s. *Am J Epidemiol*. 1993;138(6):365-79.
6. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071.
7. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation*. 2000;101(3):329-35.
8. O'Shea PM, Griffin TP, Fitzgibbon M. Hypertension: The role of biochemistry in the diagnosis and management. *Clin Chim Acta*. 2017;465:131-43.
9. Cutler JA. High blood pressure and end-organ damage. *J Hypertens Suppl*. 1996;14(6):S3-6.
10. Huang Y, Tang S, Ji-Yan C, Huang C, Li J, Cai AP, et al. Circulating miR-92a expression level in patients with essential hypertension: a potential marker of atherosclerosis. *J Hum Hypertens*. 2017;31(3):200-5.
11. Kontaraki JE, Marketou ME, Zacharis EA, Parthenakis FI, Vardas PE. MicroRNA-9 and microRNA-126 expression levels in patients with essential hypertension: potential markers of target-organ damage. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(6):368-75.
12. Kriegel AJ, Baker MA, Liu Y, Liu P, Cowley AW, Jr., Liang M. Endogenous microRNAs in human microvascular endothelial cells regulate mRNAs encoded by hypertension-related genes. *Hypertension*. 2015;66(4):793-9.
13. Caillon A, Schiffrin EL. Role of Inflammation and Immunity in Hypertension: Recent Epidemiological, Laboratory, and Clinical Evidence. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(3):21.
14. Itani HA, Dikalova AE, McMaster WG, Nazarewicz RR, Bikineyeva AT, Harrison DG, et al. Mitochondrial Cyclophilin D in Vascular Oxidative Stress and Hypertension. *Hypertension*. 2016;67(6):1218-27.

15. Frost CD, Law MR, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? II--Analysis of observational data within populations. *BMJ*. 1991;302(6780):8158.
16. Garfinkle MA. Salt and essential hypertension: pathophysiology and implications for treatment. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(6):385-91.
17. Sytkowski PA, Kannel WB, D'Agostino RB. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990;322(23):1635-41.
18. Hypertension in Diabetes Study (HDS): II. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens*. 1993;11(3):319-25.
19. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16(2):434-44.
20. Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D, Thomas HE, Stamler J, Hulley SB, et al. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screened for the MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am Heart J*. 1986;112(4):825-36.
21. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(33-34):557-68.
22. Rossi GP, Bisogni V, Rossitto G, Maiolino G, Cesari M, Zhu R, et al. Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(6):547-60.
23. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72(5):e53-e90.
24. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
25. Streeten DH, Anderson GH, Jr., Wagner S. Effect of age on response of secondary hypertension to specific treatment. *Am J Hypertens*. 1990;3(5 Pt 1):360-5.
26. Calhoun DA, Zaman MA, Nishizaka MK. Resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2002;4(3):221-8.
27. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014;35(19):1245-54.
28. Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med*. 1955;45(1):3-17.
29. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med*. 1998;339(25):1828-34.
30. Kaplan NM. Endocrine hypertension. *Endocr Pract*. 1995;1(2):91-8.
31. Conn JW. Primary aldosteronism. *J Lab Clin Med*. 1955;45(4):661-4.
32. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1889-916.

33. Funder JW. Primary aldosteronism and salt. *Pflugers Arch.* 2015;467(3):587-94.
34. Vaidya A, Mulatero P, Baudrand R, Adler GK. The Expanding Spectrum of Primary Aldosteronism: Implications for Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev.* 2018;39(6):1057-88.
35. Ichikawa S, Tajima Y, Sakamaki T, Matsuo H, Kogure M, Hirano Y, et al. Effect of spironolactone on fluid volumes and adrenal steroids in primary aldosteronism. *Jpn Circ J.* 1984;48(11):1184-96.
36. Fardella CE, Mosso LM, Carvajal CA. [Primary aldosteronism]. *Rev Med Chil.* 2008;136(7):905-14.
37. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(14):1811-20.
38. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1045-50.
39. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(1):41-50.
40. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1243-8.
41. Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, Nachowiak DA, Kekec BK, Blomme EA, et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283(5):H1802-10.
42. Brilla CG, Weber KT. Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis. *J Lab Clin Med.* 1992;120(6):893-901.
43. Young M, Fullerton M, Dilley R, Funder J. Mineralocorticoids, hypertension, and cardiac fibrosis. *J Clin Invest.* 1994;93(6):2578-83.
44. Pillai PR, Griffith M, Schwarcz MD, Weiss IA. Primary Aldosteronism: Cardiovascular Risk, Diagnosis, and Management. *Cardiol Rev.* 2020;28(2):84-91.
45. Hanslik G, Wallaschofski H, Dietz A, Riestler A, Reincke M, Allolio B, et al. Increased prevalence of diabetes mellitus and the metabolic syndrome in patients with primary aldosteronism of the German Conn's Registry. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(5):665-75.
46. Remde H, Hanslik G, Rayes N, Quinkler M. Glucose Metabolism in Primary Aldosteronism. *Horm Metab Res.* 2015;47(13):987-93.
47. Rossi GP, Sechi LA, Giacchetti G, Ronconi V, Strazzullo P, Funder JW. Primary aldosteronism: cardiovascular, renal and metabolic implications. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19(3):88-90.
48. Seiler L, Rump LC, Schulte-Monting J, Slawik M, Borm K, Pavenstadt H, et al. Diagnosis of primary aldosteronism: value of different screening parameters and influence of antihypertensive medication. *Eur J Endocrinol.* 2004;150(3):329-37.
49. Benchetrit S, Bernheim J, Podjarny E. Normokalemic hyperaldosteronism in patients with resistant hypertension. *Isr Med Assoc J.* 2002;4(1):17-20.

50. Burrello J, Monticone S, Losano I, Cavaglia G, Buffolo F, Tetti M, et al. Prevalence of Hypokalemia and Primary Aldosteronism in 5100 Patients Referred to a Tertiary Hypertension Unit. *Hypertension*. 2020;75(4):1025-33.
51. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1994;21(4):315-8.
52. Stowasser M, Gordon RD, Rutherford JC, Nikwan NZ, Daunt N, Slater GJ. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2001;2(3):156-69.
53. Schirpenbach C, Reincke M. Primary aldosteronism: current knowledge and controversies in Conn's syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(3):220-7.
54. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2293-300.
55. Kayser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ, van der Wilt GJ, Carel Bakx J, van der Wel MC, et al. Study Heterogeneity and Estimation of Prevalence of Primary Aldosteronism: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(7):2826-35.
56. Buffolo F, Monticone S, Burrello J, Tetti M, Veglio F, Williams TA, et al. Is Primary Aldosteronism Still Largely Unrecognized? *Horm Metab Res*. 2017;49(12):908-14.
57. Handgriff L, Reincke M. [Primary aldosteronism - why is it still underdiagnosed in clinical practice?]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2020;145(11):716-21.
58. Reincke M, Beuschlein F, Bornstein S, Eisenhofer G, Fassnacht M, Reisch N, et al. The Adrenal Gland: Central Relay in Health and Disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(2-03):81-3.
59. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, Hopkins PN, Williams GH, et al. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(1):10-20.
60. Heinrich DA, Adolf C, Rump LC, Quack I, Quinkler M, Hahner S, et al. Primary aldosteronism: key characteristics at diagnosis: a trend toward milder forms. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(6):605-11.
61. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3266-81.
62. Reincke M, Bancos I, Mulatero P, Scholl UI, Stowasser M, Williams TA. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(12):876-92.
63. Eisenhofer G, Kurlbaum M, Peitzsch M, Constantinescu G, Remde H, Schulze M, et al. The Saline Infusion Test for Primary Aldosteronism: Implications of Immunoassay Inaccuracy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(5):e2027-e36.
64. Kaneko H, Umakoshi H, Ishihara Y, Sugawa T, Nanba K, Tsuiki M, et al. Seated saline infusion test in predicting subtype diagnosis of primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(6):737-42.
65. Westerdahl C, Bergenfelz A, Isaksson A, Valdemarsson S. Captopril suppression: limitations for confirmation of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011;12(3):326-32.

66. Agharazii M, Douville P, Grose JH, Lebel M. Captopril suppression versus salt loading in confirming primary aldosteronism. *Hypertension*. 2001;37(6):1440-3.
67. Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. Comparison of the captopril and the saline infusion test for excluding aldosterone-producing adenoma. *Hypertension*. 2007;50(2):424-31.
68. Lyons DF, Kem DC, Brown RD, Hanson CS, Carollo ML. Single dose captopril as a diagnostic test for primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57(5):892-6.
69. Lenz T, Kia T, Rupprecht G, Schulte KL, Geiger H. Captopril test: time over? *J Hum Hypertens*. 1999;13(7):431-5.
70. Naruse M, Katabami T, Shibata H, Sone M, Takahashi K, Tanabe A, et al. Japan Endocrine Society clinical practice guideline for the diagnosis and management of primary aldosteronism 2021. *Endocr J*. 2022;69(4):327-59.
71. Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful. *Radiographics*. 2005;25 Suppl 1:S143-58.
72. Young WF, Stanson AW. What are the keys to successful adrenal venous sampling (AVS) in patients with primary aldosteronism? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(1):14-7.
73. Betz MJ, Zech CJ. Adrenal venous sampling in the diagnostic workup of primary aldosteronism. *Br J Radiol*. 2022;95(1129):20210311.
74. Rossi GP, Maiolino G, Seccia TM. Adrenal Venous Sampling: Where Do We Stand? *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(4):843-58.
75. Wachtel H, Bhandari S, Roses RE, Cohen DL, Trerotola SO, Fraker DL. Primary aldosteronism with nonlocalizing imaging. *Surgery*. 2019;165(1):211-8.
76. Hattangady NG, Olala LO, Bollag WB, Rainey WE. Acute and chronic regulation of aldosterone production. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;350(2):151-62.
77. Jiang Y, Zhang C, Wang W, Su T, Zhou W, Jiang L, et al. Diagnostic value of ACTH stimulation test in determining the subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):1837-44.
78. Vonend O, Ockenfels N, Gao X, Allolio B, Lang K, Mai K, et al. Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry. *Hypertension*. 2011;57(5):990-5.
79. Rossi GP, Barisa M, Allolio B, Auchus RJ, Amar L, Cohen D, et al. The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1606-14.
80. Rossi GP, Rossitto G, Amar L, Azizi M, Riestler A, Reincke M, et al. Clinical Outcomes of 1625 Patients With Primary Aldosteronism Subtyped With Adrenal Vein Sampling. *Hypertension*. 2019;74(4):800-8.
81. Lee J, Kang B, Ha J, Kim MH, Choi B, Hong TH, et al. Clinical outcomes of primary aldosteronism based on lateralization index and contralateral suppression index after adrenal venous sampling in real-world practice: a retrospective cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):114.
82. Fuss CT, Treitl M, Rayes N, Podrabsky P, Fenske WK, Heinrich DA, et al. Radiation exposure of adrenal vein sampling: a German Multicenter Study. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(4):261-7.
83. Hundemer GL, Vaidya A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: The role of surgical adrenalectomy in primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(6):R185-R96.

84. Indra T, Holaj R, Strauch B, Rosa J, Petrak O, Somloova Z, et al. Long-term effects of adrenalectomy or spironolactone on blood pressure control and regression of left ventricle hypertrophy in patients with primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(4):1109-17.
85. Rossi GP, Maiolino G, Flego A, Belfiore A, Bernini G, Fabris B, et al. Adrenalectomy Lowers Incident Atrial Fibrillation in Primary Aldosteronism Patients at Long Term. *Hypertension.* 2018;71(4):585-91.
86. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(1):51-9.
87. Chang YH, Chung SD, Wu CH, Chueh JS, Chen L, Lin PC, et al. Surgery decreases the long-term incident stroke risk in patients with primary aldosteronism. *Surgery.* 2020;167(2):367-77.
88. Ahmed S, Hundemer GL. Benefits of Surgical Over Medical Treatment for Unilateral Primary Aldosteronism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:861581.
89. Sukor N, Kogovsek C, Gordon RD, Robson D, Stowasser M. Improved quality of life, blood pressure, and biochemical status following laparoscopic adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1360-4.
90. Marzano L, Colussi G, Sechi LA, Catena C. Adrenalectomy is comparable with medical treatment for reduction of left ventricular mass in primary aldosteronism: meta-analysis of long-term studies. *Am J Hypertens.* 2015;28(3):312-8.
91. Wu VC, Chueh SJ, Chen L, Chang CH, Hu YH, Lin YH, et al. Risk of new-onset diabetes mellitus in primary aldosteronism: a population study over 5 years. *J Hypertens.* 2017;35(8):1698-708.
92. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(9):689-99.
93. Hartmann I, Hruska F, Vaclavik J, Kocianova E, Frysak Z, Nesvadbova M, et al. Hypertension outcomes of adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism. *Endocrine.* 2022;76(1):142-50.
94. Chan YHB, Loh LM, Foo RS, Loh WJ, Lim DST, Zhang M, et al. Re-evaluating absent clinical success after adrenalectomy in unilateral primary aldosteronism. *Surgery.* 2021;170(5):1389-96.
95. Vorselaars W, Nell S, Postma EL, Zarnegar R, Drake FT, Duh QY, et al. Clinical Outcomes After Unilateral Adrenalectomy for Primary Aldosteronism. *JAMA Surg.* 2019;154(4):e185842.
96. Morisaki M, Kurihara I, Itoh H, Naruse M, Takeda Y, Katabami T, et al. Predictors of Clinical Success After Surgery for Primary Aldosteronism in the Japanese Nationwide Cohort. *J Endocr Soc.* 2019;3(11):2012-22.
97. Manosroi W, Atthakomol P, Phinyo P, Inthaphan P. Predictive factors of clinical success after adrenalectomy in primary aldosteronism: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:925591.

98. Lechner B, Lechner K, Heinrich D, Adolf C, Holler F, Schneider H, et al. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Medical treatment of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(4):R147-R53.
99. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17.
7. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, Charru A, DeVries C, Plouin PF, et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol.* 1987;60(10):820-5.
8. Fourkiotis V, Vonend O, Diederich S, Fischer E, Lang K, Endres S, et al. Effectiveness of eplerenone or spironolactone treatment in preserving renal function in primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(1):75-81.
9. Yang J, Burrello J, Goi J, Reincke M, Adolf C, Asbach E, et al. Outcomes after medical treatment for primary aldosteronism: an international consensus and analysis of treatment response in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025;13(2):11933.
10. Song Y, Yang S, He W, Hu J, Cheng Q, Wang Y, et al. Confirmatory Tests for the Diagnosis of Primary Aldosteronism: A Prospective Diagnostic Accuracy Study. *Hypertension.* 2018;71(1):118-24.
11. Nanba K, Rainey WE. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: Impact of race and sex on genetic causes of aldosterone-producing adenomas. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(1):R1-R11.
12. Fukumoto T, Umakoshi H, Ogata M, Yokomoto-Umakoshi M, Matsuda Y, Motoya M, et al. Significance of Discordant Results Between Confirmatory Tests in Diagnosis of Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(2):e866-e74.
13. Zheng FF, Zhu LM, Nie AF, Li XY, Lin JR, Zhang K, et al. Clinical characteristics of somatic mutations in Chinese patients with aldosterone-producing adenoma. *Hypertension.* 2015;65(3):622-8.
14. Taguchi R, Yamada M, Nakajima Y, Satoh T, Hashimoto K, Shibusawa N, et al. Expression and mutations of KCNJ5 mRNA in Japanese patients with aldosterone-producing adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1311-9.
15. Ray JA, Kushnir MM, Palmer J, Sadjadi S, Rockwood AL, Meikle AW. Enhancement of specificity of aldosterone measurement in human serum and plasma using 2D-LC-MS/MS and comparison with commercial immunoassays. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2014;970:102-7.
16. Thuzar M, Young K, Ahmed AH, Ward G, Wolley M, Guo Z, et al. Diagnosis of Primary Aldosteronism by Seated Saline Suppression Test-Variability Between Immunoassay and HPLC-MS/MS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3).
17. Schilbach K, Junnila RK, Bidlingmaier M. Aldosterone to Renin Ratio as Screening Tool in Primary Aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(2-03):84-92.
18. Tanabe A, Naruse M, Takagi S, Tsuchiya K, Imaki T, Takano K. Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2489-94.

19. Maciel AAW, Freitas TC, Fagundes GFC, Petenuci J, Vilela LAP, Brito LP, et al. Intraindividual variability of serum aldosterone and its implication for primary aldosteronism screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022.
20. Leung AA, Symonds CJ, Hundemer GL, Ronksley PE, Lorenzetti DL, Pasiaka JL, et al. Performance of Confirmatory Tests for Diagnosing Primary Aldosteronism: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2022;79(8):1835-44.
21. Zhu R, Shagjaa T, Rossitto G, Caroccia B, Seccia TM, Gregori D, et al. Exclusion tests in Unilateral Primary Aldosteronism (ExcluPA) Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022.
22. Buffolo F, Burrello J, Burrello A, Heinrich D, Adolf C, Muller LM, et al. Clinical Score and Machine Learning-Based Model to Predict Diagnosis of Primary Aldosteronism in Arterial Hypertension. *Hypertension.* 2021;78(5):1595-604.
23. Burrello J, Burrello A, Pieroni J, Sconfienza E, Forestiero V, Rabbia P, et al. Development and Validation of Prediction Models for Subtype Diagnosis of Patients With Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(10).
24. Prete A, Lang K, Pavlov D, Rhayem Y, Sitch AJ, Franke AS, et al. Urine steroid metabolomics as a diagnostic tool in primary aldosteronism. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2024;237:106445.

## Anhang Paper

Supplementary Table 1. Values before and after confirmatory testing.

Confirmatory Tests	n	Concordant	n	Discordant	P
PAC before SIT [pg/ml]	85	198 ± 139	26	173 ± 106	0.365
DRC before SIT [μU/ml]	85	3.9 ± 3.4	26	4.8 ± 4.6	0.736
PAC after SIT [pg/ml]	85	139 ± 101	26	101 ± 57	<b>0.014</b>
DRC after SIT [μU/ml]	85	2.7 ± 1.6	26	3.1 ± 2.1	0.158
PAC before CCT [pg/ml]	85	177 ± 100	26	166 ± 88	0.738
DRC before CCT [μU/ml]	85	2.7 ± 1.8	26	4.0 ± 3.7	<b>0.018</b>
PAC after CCT [pg/ml]	85	170 ± 101	26	114 ± 49	<b>0.004</b>
DRC after CCT [μU/ml]	85	3.3 ± 3.0	26	4.9 ± 5.1	<b>0.010</b>
ARR SIT [pg/ml/μU/ml]	85	69.2 ± 54.7	26	49.9 ± 33.2	0.058
ARR CCT [pg/ml/μU/ml]	85	78.4 ± 54.4	26	53.6 ± 24.8	<b>0.044</b>
SIT Delta Aldo [%]	85	-27.0 ± 20.5	26	-35.9 ± 21.3	<b>0.010</b>
SIT Delta Renin [%]	85	-16.8 ± 27.1	26	-18.9 ± 25.4	0.927
CCT Delta Aldo [%]	85	-3.9 ± 19.5	26	-25.9 ± 21.5	<b>0.000</b>
CCT Delta Renin [%]	85	18.3 ± 50.2	26	22.6 ± 44.6	0.279

Supplementary Table 2. Confirmatory test values of concordant and discordant patients with bilateral and unilateral PA.

Confirmatory Tests	Non-Lateralized PA				Lateralized PA					
	n	Concordant	n	Discordant	P	n	Concordant	n	Discordant	P
PAC before SIT [pg/ml]	46	175 ± 74	17	170 ± 117	0.403	39	226 ± 187	9	180 ± 89	0.874
DRC before SIT [μU/ml]	46	3.6 ± 2.7	17	5.5 ± 5.3	0.260	39	4.3 ± 4.2	9	3.3 ± 2.4	0.305
PAC after SIT [pg/ml]	46	117 ± 57	17	99 ± 62	0.111	39	166 ± 131	9	106 ± 50	0.086
DRC after SIT [μU/ml]	46	2.6 ± 1.6	17	3.3 ± 2.4	0.137	39	2.8 ± 1.7	9	2.7 ± 1.2	0.736
PAC before CCT [pg/ml]	46	154 ± 66	17	160 ± 93	0.944	39	206 ± 125	9	179 ± 81	0.704
DRC before CCT [μU/ml]	46	2.5 ± 1.1	17	4.3 ± 3.8	<b>0.013</b>	39	3.0 ± 2.3	9	3.5 ± 3.5	0.751
PAC after CCT [pg/ml]	46	143 ± 63	17	113 ± 53	<b>0.050</b>	39	202 ± 127	9	116 ± 42	0.052
DRC after CCT [μU/ml]	46	3.0 ± 1.8	17	4.6 ± 3.7	<b>0.041</b>	39	3.7 ± 4.0	9	5.4 ± 7.2	0.139
ARR SIT [pg/ml/μU/ml]	46	62.9 ± 37.0	17	41.3 ± 23.8	<b>0.021</b>	39	76.6 ± 70.0	9	66.2 ± 43.1	0.938
ARR CCT [pg/ml/μU/ml]	46	68.3 ± 35.1	17	48.3 ± 25.5	<b>0.047</b>	39	90.3 ± 69.4	9	63.4 ± 21.2	0.659
SIT Delta Aldo [%]	46	-31.4 ± 18.3	17	-35.6 ± 21.0	0.233	39	-21.9 ± 22.0	9	-36.5 ± 23.2	<b>0.023</b>
SIT Delta Renin [%]	46	-17.6 ± 25.3	17	-25.0 ± 26.3	0.510	39	-15.8 ± 29.3	9	-7.4 ± 20.1	0.209
CCT Delta Aldo [%]	46	-5.0 ± 20.8	17	-24.1 ± 18.9	<b>0.003</b>	39	-2.6 ± 18.1	9	-29.4 ± 26.6	<b>0.008</b>
CCT Delta Renin [%]	46	22.4 ± 59.3	17	16.7 ± 45.8	0.986	39	13.5 ± 36.9	9	33.5 ± 42.6	0.108

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich all den Menschen danken, die mich auf dem Weg zu dieser Dissertation unterstützt und begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Christian Adolf für die fachliche Betreuung, die konstruktiven Anregungen und die stetige Unterstützung während der gesamten Promotionszeit. Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Martin Reincke herzlich für die Möglichkeit, diese Arbeit durchführen zu können.

Ein herzlicher Dank gilt den Study-Nurses der Conn-Ambulanz. Eure engagierte Mitarbeit war eine große Hilfe für den praktischen Teil dieser Arbeit.

Meiner besseren Hälfte gilt ein besonderer Dank für die Liebe und Zuversicht, die mich durch viele Höhen und Tiefen getragen hat. Danke, dass du immer ein offenes Ohr für mich hast und mir stets mit Rat und Tat zur Seite stehst.

Mein größter Dank gilt jedoch meinen Eltern für ihre bedingungslose Unterstützung, ihren Rückhalt und ihre Liebe – nicht nur während der Promotion, sondern mein ganzes Leben lang.

### **Für meine Mama**

Mama, ohne deine Liebe, Geduld und deinen unerschütterlichen Glauben an mich wäre ich niemals so weit gekommen. Du warst immer mein größter Halt und gabst mir Kraft, stets meine Träume und Ziele zu verfolgen. Ich wünschte, du könntest sehen, dass ich es geschafft habe. Diese Arbeit ist auch dein Verdienst – und sie ist dir gewidmet.

# Lebenslauf