

Aus der „Endokrinologie in Charlottenburg“, Endokrinologie Praxis am
Stuttgarter Platz, 10267 Berlin
und
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Autonome Cortisol-Kosekretion bei Primärem
Hyperaldosteronismus: Einfluss auf Psychopathologie und
Lebensqualität

Autonomous cortisol cosecretion and Primary
Hyperaldosteronism: Influence on psychopathology and quality
of life

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Pauline Gendreitzig
aus Essen

Datum der Promotion: 23.03.2024

Vorwort

In dieser Arbeit wird der Übersichtlichkeit halber der Terminus „Patient“ verwendet. Dies möge bitte im Sinne des Gleichstellungsgedanken als Patient*in verstanden werden, womit Zugehörige jeglichen Geschlechts angesprochen sind.

Die in dieser Dissertation dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf unsere Publikation „Autonomous cortisol secretion influences psychopathological symptoms in patients with primary aldosteronism“, die im Februar 2021 im Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism veröffentlicht wurde:

Gendretzig P, Künzel HE, Adolf C, Handgriff L, Müller L, Holler F, Sturm L, Heinrich DA, Reincke M, Quinkler M. Autonomous Cortisol Secretion Influences Psychopathological Symptoms in Patients With Primary Aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2021 May 13;106(6):e2423-e2433. doi: 10.1210/clinem/dgab099. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2022 Feb 19;: PMID: 33596311. Published: 17 February 2021.

Ich habe darauf verzichtet, im begleitenden Manteltext die Ergebnisse wiederholend als Abbildungen darzustellen und verweise an den entsprechenden Stellen auf die Publikation.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	i
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Zusammenfassung.....	1
Abstract	3
1 Einleitung	4
1.1 Primärer Hyperaldosteronismus	4
1.2 Komorbiditäten	5
1.3 Diagnostik und Therapie.....	8
1.4 Psychopathologie bei PA.....	10
1.5 Cortisol-Kosekretion als Subtyp des PA.....	12
1.6 Forschungsgegenstand/Fragestellung	13
2 Methodik	14
2.1 Deutsches Conn-Register und Patientenkohorte	14
2.2 Definitionen.....	17
2.3 Fragebögen	17
2.4 Statistisches Vorgehen.....	20
3 Ergebnisse	21
3.1 Gesamtkohorte der untersuchten Patienten mit mindestens einem Test auf autonome Cortisol-Kosekretion (n=503).....	21
3.2 Kohorte mit mindestens einem Test auf Hypercortisolismus und mindestens einem ausgefüllten Fragebogen bei Studieneinschluss (baseline) und bei Nachuntersuchung (follow-up) (n=298)	22
3.3 Kohorte mit Dexamethason-Hemmttest und mindestens einem ausgefüllten Fragebogen bei Studieneinschluss (baseline) und bei Nachuntersuchung (follow-up) (n=205)	25

3.4	Geschlechtsspezifische Analyse	27
3.4.1	SF-12	27
3.4.2	PHQ-D	28
3.4.3	GAD-7	29
3.4.4	Unterschiede bezüglich der PA-Therapie (Adrenalektomie versus MRA-Therapie).....	29
4	Diskussion.....	31
4.1	QoL.....	31
4.2	Angststörung	34
4.3	Depression	35
4.4	Geschlechtsunterschiede	36
4.5	Schwächen der Untersuchung	39
5	Schlussfolgerungen	40
	Literaturverzeichnis	42
	Eidesstattliche Versicherung	52
	Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	53
	Auszug aus der Journal Summary List	54
	Publikation.....	57
	Lebenslauf.....	69
	Komplette Publikationsliste	71
	Danksagung	72

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1* Typische Symptome bei primärem Hyperaldosteronismus mit Hypokaliämie, Seite 5.
- Tabelle 2* Klinische Konstellationen, bei denen ein primärer Hyperaldosteronismus abgeklärt werden sollte, Seite 8.
- Tabelle 3* Assay-Grenzwerte, die den Rückschluss auf einen manifesten primären Hyperaldosteronismus zulassen, Seite 8.
- Tabelle 4* Merkmale der eingeschlossenen Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus bei Diagnosestellung (baseline), Seite 21-22.
- Tabelle 5* Merkmale der eingeschlossenen Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus bei Studieneinschluss (baseline) und nach $1,9\pm 1,1$ Jahren (follow-up) mit mindestens einem Fragebogen und einem Test auf Hypercortisolismus, Seite 23-24.
- Tabelle 6* Merkmale der eingeschlossenen Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus mit- und ohne autonomer Cortisol-Kosekretion (gemessen mit DST) bei Studieneinschluss (baseline) und nach $1,9\pm 1,1$ Jahren (follow-up), Seite 25-27.
- Tabelle 7* Unterschiede in den Ergebnissen der Fragebögen in Abhängigkeit der Therapie des primären Hyperaldosteronismus (Adrenalektomie versus Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist-Therapie), Seite 30.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Systematik der Auswahl aus der eingeschlossenen Patientengruppen im *Flow-Chart*, Seite 16.

Abbildung 2 Graphische Darstellung des diagnostischen Ablaufs bei der Testung auf Hypercortisolismus, Seite 19.

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACS	Autonome Cortisol-Kosekretion
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADX	Adrenalektomie
ARQ	Aldosteron/Renin-Quotient
BAS	Bilaterale Aldosteron-Sekretion
BMI	„body-mass-index“, Körpermasseindex
DGE	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
DST	„dexamethasone stimulating test“, Dexamethason-Hemmtest
EQ-5D	European Quality of Life, 5 Dimensions
GAD-7	Generalized Anxiety Disorder Scale
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HPA	hypothalamic-pituary-adrenal-axis, Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
LST	late-night salivatory cortisol, Mitternachtsspeichelcortisol
MD	„mean deviation“, Mittelwert
MRA	Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
MRT	Magnetresonanztomographie
PA	Primärer Hyperaldosteronismus
PAC	Plasma-Aldosteron-Concentration
PHQ-D	Patient-Health-Questionnaire
PRA	Plasma-Renin-Aktivität
PRC	Plasma-Renin-Concentration
QoL	„Quality of life“, Lebensqualität
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SD	„standard deviation“, Standardabweichung
SF-12	12-item Short Form Health Survey
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
UAS	Unilaterale Aldosteron Sekretion
UFC	urinary free cortisol; Cortisol im 24h-Sammelurin

Zusammenfassung

Einleitung

Der primäre Hyperaldosteronismus (PA), auch Conn-Syndrom genannt, ist mit bis zu 10% die häufigste Ursache der sekundären Hypertonie. Er führt zu erheblichen Dysregulationen des kardiovaskulären- und metabolischen Systems und zu Folgeschäden, die schwerwiegender sind als bei essentieller Hypertonie. Auch die Lebensqualität (QoL) ist beeinträchtigt. Depressionen und Angststörungen treten nachweislich vermehrt auf. Ein relevanter Subtyp des PA ist das simultane Auftreten einer autonomen Cortisol-Kosekretion (ACS). Beim Cortisolexzess im Rahmen eines Cushing-Syndroms sind erhebliche psychische Veränderungen bekannt. Daher könnte die ACS bei PA ein beeinflussender Faktor des verschlechterten Risikoprofils in Bezug auf Psychopathologien bei Patienten mit PA und ACS sein. Ziel dieser Studie war es, zu evaluieren, inwiefern der Subtyp der ACS die Lebensqualität bei vorliegendem PA beeinträchtigen und gegebenenfalls vermehrt zu Depressionen und Angststörungen führen kann.

Methoden

Nach bestätigter Diagnose eines PA wurden 503 Patienten aus dem multizentrischen Deutschen Conn-Register anhand von Dexamethason-Hemmtest (DST), Mitternachtsspeichelcortisol und 24h-Sammelurin auf eine ACS untersucht. Zur Messung der Lebensqualität und Häufigkeiten von Depression und Angststörung wurden die drei Selbstbewertungsfragebögen SF-12, PHQ-D und GAD-7 eingesetzt. Bei 298 Patienten wurde nach ca. $1,9 \pm 1,1$ Jahren eine Folgeuntersuchung durchgeführt. Weiterhin wurde eine nach Geschlecht getrennte Subgruppenanalyse vorgenommen.

Ergebnisse

Alle Fragebögen zeigten signifikant verbesserte Ergebnisse in der Gesamtkohorte der Patienten mit PA zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung im Vergleich zum Zeitpunkt der Diagnose (SF-12: psychisch $p=0,021$, physisch $p=0,015$; PHQ-D $p<0,001$; GAD-7 $p<0,001$). Diese Verbesserungen zeigten sich auch in beiden PA-Subgruppen (mit oder ohne Vorliegen einer ACS) mit Ausnahme der Patienten ohne ACS im psychischen Teil des SF-12 Fragebogens. Die Subanalyse in Bezug auf Geschlechtsunterschiede zeigte eine signifikante Verbesserung der Angststörungen bei Frauen mit- und ohne ACS, wobei dies bei Männern ohne ACS nicht zu finden war. Depressionen traten bei beiden Geschlechtern mit ACS bei der Nachuntersuchung signifikant seltener auf (Frauen

p=0,011, Männer p=0,004) als bei Patienten ohne ACS. Frauen mit ACS zeigten eine signifikante Verbesserung der physischen Komponente des SF-12 Fragebogens (p=0,023), Männer mit ACS hingegen in der psychischen Komponente des SF-12 Fragebogens (p=0,027). Bei Männern ohne ACS waren keine Unterschiede zwischen Zeitpunkt der Diagnose und der Folgeuntersuchung zu finden.

Diskussion

Bei Patienten mit PA und einer zusätzlich vorliegenden ACS ist eine stärkere Verbesserung von Depression und Angststörungen nach Behandlung der Erkrankung zu beobachten als bei Patienten mit PA ohne pathologisch erhöhte Cortisol-Spiegel. Dies könnte darauf hindeuten, dass eine ACS als gesonderter Faktor die psychische Gesundheit beeinträchtigt und somit bei der Behandlung des PA berücksichtigt werden sollte. Das Geschlecht scheint ein zusätzlich beeinflussender Faktor der Depression und Angststörung bei PA mit ACS zu sein.

Abstract

Context

Primary Hyperaldosteronism (PA) is the most common cause of secondary hypertension with up to 10%. Various cardiovascular and metabolic comorbidities and impaired quality of life (QoL) have been discovered over time. Depression and anxiety are more likely. Recently a subtype characterized by autonomous cortisol secretion (ACS) has been brought into focus. The context of ACS in patients with PA and psychopathological comorbidities has not been investigated yet. We aimed to evaluate the prevalence of depression, anxiety, and effects on QoL in patients suffering from PA and ACS.

Methods

503 newly diagnosed and confirmed PA patients of the German Conn registry were tested for hypercortisolism (1 mg dexamethasone suppression test (DST), 24-hour urinary free cortisol (UFC), and/ or late-night salivary cortisol (LNSC). Simultaneously, QoL, depression and anxiety were measured by using the three self-rating questionnaires SF-12, PHQ-D and GAD-7. Reevaluation was performed in 298 patients at follow up after 1.9 ± 1.1 years. In addition to main cohort analysis, gender differences were assessed.

Results

Patients with and without ACS presented with significantly improved QoL- (mental $p=0.021$; physical $p=0.015$), depression- ($p<0.001$) and anxiety-scores ($p<0.001$) in the main cohort at follow up. The subgroup with no ACS did not improve significantly regarding mental scores in QoL. Gender-specific investigations revealed better scores for anxiety in woman with and without ACS, whereas men without ACS did not improve significantly. Sex-independent, depression developed positively with ACS (women $p=0.011$, men $p=0.004$), whereas in the no-ACS group no improvement was seen. QoL in no-ACS women and men did not differ at follow up, improvement was found in physically women ($p=0.023$) and mentally in men ($p=0.027$) with ACS.

Discussion

In contrast to classic PA without ACS, PA patients with ACS show a more conspicuous improvement in QoL, depression and anxiety after therapy than patients without pathological cortisol excess. This implicates that ACS could worsen mental health and should be considered in PA management and treatment. Gender discrepancies play an important role in prevalence of depression and anxiety in PA with ACS.

1 Einleitung

1.1 Primärer Hyperaldosteronismus

Erstmals 1955 von Jerome W. Conn beschrieben und namensgebend für das Conn-Syndrom, prägt den primären Hyperaldosteronismus (PA) eine typische, aber seltene Symptomkonstellation aus Hypertonie, Hypokaliämie und metabolischer Alkalose (1). Inzwischen ist die Hypokaliämie als definierendes Kennzeichen obsolet, vielmehr werden ein hypo- und normokalämischer Subtyp unterschieden (2,3).

Mit einer Prävalenz von 5-10% aller Hypertoniker ist der PA heute die häufigste Ursache der sekundären Hypertonie (4-10).

Merkmal des PA ist die autonome Aldosteronmehrsekretion einer oder beider Nebennierenrinden. Zu unterscheiden vom primären Hyperaldosteronismus (PA), den eine Renin-unabhängige Aldosteronüberproduktion charakterisiert, ist der sekundäre Hyperaldosteronismus, welcher reaktiv aus einem stark aktivierten Renin-Angiotensin System resultiert, zB. bei Vorliegen einer Nierenarterienstenose (10).

Aldosteron ist ein Mineralokortikoid, welches zu den Steroidhormonen zählt und in der Zona Glomerulosa der Nebennierenrinde aus Pregnenolon synthetisiert wird. Hauptaufgabe ist das korrekte Ausbalancieren des Wasser- und Elektrolythaushaltes, was folglich einen wesentlichen Beitrag zur Blutdruckregulation leistet (11).

Aldosteron ist Teil des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), das einen komplexen Regulationsmechanismus bildet. Stimuliert durch Blutdruckabfall, Sympathikusaktivierung, Hyponatriämie oder Hypovolämie wird im juxtaglomerulären Apparat der Nieren Renin ausgeschüttet, das Angiotensinogen zu Angiotensin-I umsetzt. Dieses wird, durch Angiotensin-converting-Enzyme (ACE) katalysiert, zu Angiotensin-II konvertiert, das adrenal eine verstärkte Aldosteron-Produktion und -Sekretion bewirkt. Simultan bewirken Angiotensin-II und Aldosteron renal eine Natrium- und Wasserresorption und Kalium- und Protonen-Ausscheidung, vaskulär eine Vasokonstriktion und zentral eine Sekretion von Antidiuretischem Hormon (ADH), woraus Salz hunger und Durst resultieren (12).

Ätiologisch existieren diverse Subtypen des PA, von denen sich die überwiegende Anzahl als unilaterales Adenom oder bilaterale Hyperplasie der Nebennieren manifestiert. Weitaus seltener treten Karzinome der Nebennieren mit Aldosteron-Mehrsekretion oder familiär vererbte Varianten als Ursache eines PA auf (4,13).

Klinische Symptome des PA sind im Allgemeinen eher unspezifisch und entstehen durch die beschriebenen Regulationsstörungen des Blutdruck- und Elektrolythaushalts, häufig in Form eines therapierefraktären- oder resistenten Hypertonus. Gegebenenfalls leiden betroffene Patienten in Folge des Bluthochdrucks, der Hypokaliämie und Hybernatriämie unter Beschwerden wie Schwindel, Palpitationen, Ohrensausen, Polyurie oder Schlafstörungen, Fatigue, Obstipation, kardiale Arrhythmien, Muskelschwäche in Folge einer Rhabdomyolyse oder Polyurie mit Polydipsie durch verminderte ADH-Sensitivität der Nierentubuli (14-16).

Tabelle 1: Typische Symptome bei primärem Hyperaldosteronismus mit Hypokaliämie.

Symptome	Häufigkeit in %
Hypertonie	100
Hypokaliämie	90-100
Metabolische Alkalose	90
Muskelschwäche	75
Polyurie	50
Kopfschmerzen	50
Verminderte Glukosetoleranz	50
Polydipsie	45
Parästhesie	30
Intermittierende Paralyse	25
Tetanie	20
Müdigkeit	20
Muskelschmerzen	15
Periphere Ödeme	5

Quelle: Born-Frontsberg, Erik: Kardio- und zerebrovaskuläre Komorbiditäten bei hypo- und normokaliämischem Hyperaldosteronismus, Ergebnisse des Deutschen Conn-Registers. Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doktor medicina (Dr. med.), Charité Universitätsmedizin Berlin, 2011.

1.2 Komorbiditäten

Es sind diverse Komplikationen und Endorganschäden in Folge eines Aldosteronüberschusses bekannt, was die prognostische Morbidität und Mortalität bei Betroffenen negativ beeinflusst. Dazu zählen ein erhöhtes kardiovaskuläres- und

metabolisches Risikoprofil, welche vom spezifischen Risikoprofil der primären arteriellen Hypertonie abzugrenzen sind (17-19). So zeigte sich eine erhöhte Prävalenz von Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Myokardschäden, zerebrovaskulärer Insulte oder Niereninsuffizienz durch den Aldosteron-Exzess (18-21).

Born-Frontsberg *et al.* konnten anhand einer großen, retrospektiv analysierten und multizentrischen Kohorte des Deutschen Conn-Registers zeigen, dass Komplikationen wie Angina pectoris, Myokardinfarkt, chronische Herzinsuffizienz oder Koronare Herzkrankheit bei 16,3% der untersuchten Patienten mit Aldosteronexzess auftraten, Vorhofflimmern betraf 7,1% und Kammerarrhythmien 5,2% der Patienten (18). Weiterhin zeigten in einer Beobachtungsstudie von Rossi *et al.* 34 PA-Patienten, die nach Alter, Body-Maß-Index (BMI), Blutdruck und Zeitraum der bestehenden Hypertension zu Patienten mit essentieller Hypertonie gematcht wurden, signifikant häufiger eine linksventrikuläre Hypertrophie und kardiale Umbauprozesse mit diastolischer Dysfunktion als die entsprechende Vergleichsgruppe (22). Milliez *et al.* wiesen in ihrer über drei Jahre analysierten Kohorte von PA-Patienten eine höhere Prävalenz von Apoplex, transitorischer ischämischer Attacke (TIA), Myokardinfarkt und Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten mit essentieller Hypertonie nach (21).

Damit ist nachgewiesen, dass der charakteristische Aldosteronüberschuss für das Risikoprofil der PA-Patienten verantwortlich ist und sich dadurch vom Risikoprofil der von primärer essentieller Hypertonie betroffenen Bevölkerung unterscheidet (20,23). Auch wurde von Catena *et al.* 2007 nachgewiesen, dass inadäquat hohe Aldosteronspiegel unabhängig vom Blutdruck zu einer linksventrikulären Hypertrophie und einer diastolischen Myokarddysfunktion führen (24). Die linksventrikuläre Masse war bei Patienten mit einem Conn-Adenom ein Jahr nach Operation signifikant zurückgegangen, was bei mit Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) behandelten Patienten mit beidseitigem PA nicht der Fall war (24).

Auch durch Aldosteron bedingte vaskuläre Pathologien sind vermehrt zu beobachten. Exemplarisch ist hier eine Studie zu nennen, die Retinopathien und Nierenbeteiligungen vergesellschaftet mit linksventrikulärer Hypertrophie bei PA in Folge von Gefäßschädigungen zeigen konnte (25). Weiter unterstützt wird dieses Beispiel durch gefundene systemisch-fibröse Gefäßveränderungen als Resultat eines chronischen Aldosteron-Überschusses (26). Bezüglich großkalibriger Gefäße wurden bei Untersuchungen der hirnversorgenden Arterien vermehrt eine übermäßige Intima-Media-Dicke der Arteriae carotis internae beschrieben (27-29), die zu ernsten Komplikationen,

wie beispielsweise Amaurosis fugax, zerebraler Ischämie, Apoplex und neurologischen Folgeerscheinungen- und Ausfällen führen können.

Hypertensive nephrologische Schäden durch mikro-, makro- und glomeruläre Vaskulopathien, die über Mikroalbuminurie zu Nephrosklerose und Makroalbuminurie (>1g/Tag) bis zur Schrumpfniere und terminaler Niereninsuffizienz führen können, sind durchaus bekannt (30). Allerdings deuten Forschungsergebnisse auch hier darauf hin, dass der Hyperaldosteronismus an sich, in Abgrenzung zur essentiellen Hypertonie, die progrediente Schädigung der Nierenfunktion bedingt (31,32). Sechi *et al.* konnten bei ihren Analysen feststellen, dass Patienten mit PA zu einem signifikant größeren Anteil eine Proteinurie und eine schlechtere glomeruläre Filtrationsrate (GFR) hatten als die Vergleichsgruppe mit essentieller Hypertonie (33). Dies geht einher mit einer negativen Korrelation zwischen relevant erhöhten Plasma-Kreatinin-Werten bei hohen Aldosteronwerten und gleichzeitig niedrigem Kaliumwert bei PA-Patienten, die von Reincke *et al.* erkannt wurden (34). Eine dazu passende Korrelation findet sich in der Forschung von Born-Frontsberg *et al.*, derer zur Folge die Wahrscheinlichkeit eines chronischen Nierenversagens mit steigenden Aldosteron-Werten zunimmt (18). Das Ausmaß der Nierengewebsschädigung wird in der Literatur variierend beschrieben, bei Danforth *et al.* beispielsweise anhand von systematisch untersuchten Biopsien als moderat bis schwer bei 89% der hypokaliämischen Patienten (35). Andere Kohortenstudien berichten von in ca. 7% der Fälle auftretender Niereninsuffizienz bei vorliegendem PA (36,37).

Metabolische Dysregulationen mit Beeinträchtigung des Glucose- und Insulingleichgewichts und erhöhter Diabetes mellitus Prävalenz sind weitere ernst zu nehmende Komplikationen des PA (19,38-41). Auch das Expertenkomitee für Diagnostik und Klassifikation für Diabetes benennt seit 2003 den PA als endokrinen Risikofaktor für Diabetes mellitus (42). Verschiedene Studien haben Hinweise auf negative Effekte eines Aldosteronexzesses auf den Insulin- und Glukosestoffwechsel gefunden (38,43,44). Hanslik *et al.* beobachteten in einer großen Kohorte des Deutschen Conn-Registers ein signifikant vermehrtes Auftreten von Diabetes mellitus Typ II und metabolischem Syndrom als in einer entsprechend vergleichbaren Kontrollgruppe (45). Reincke *et al.* führten ebenfalls anhand von Daten des Deutschen Conn-Registers eine retrospektive Datenanalyse in Süddeutschland durch, die Ähnliches ergab (46).

Es zeigt sich eine breite Fächerung möglicher Komplikationen verschiedensten Ausmaßes, die die Relevanz der Abklärung eines PA und seiner Komorbiditäten belegen.

1.3 Diagnostik und Therapie

Die im Folgenden erläuterte Vorgehensweise richtet sich nach der Leitlinie der Amerikanischen Gesellschaft für Endokrinologie (4). Ein primärer Hyperaldosteronismus sollte in folgenden Fällen abgeklärt werden:

Tabelle 2: Klinische Konstellationen, bei denen ein primärer Hyperaldosteronismus abgeklärt werden sollte.

Persistierender Hypertonus >150/100mmHg an drei verschiedenen Tagen
Therapie-resistenter Hypertonus >140/90 trotz standardisierter Medikation mit drei verschiedenen Antihypertensiva, inklusive eines Diuretikums
Hypertonus <140/90 mit vier oder mehr Antihypertensiva
Hypertonus mit spontaner- oder medikamenteninduzierter Hypokaliämie
Hypertonus und Nebennieren-Inzidentalom
Hypertonus und Schlafapnoe
Hypertonus und familienanamnestische Vorbelastung mit früh einsetzendem Hypertonus oder zerebrovaskulärem Insult <40 Jahren des Angehörigen
Familienmitglied 1. Grades mit gesichertem PA

Werden ein oder mehrere Kriterien erfüllt, ist eine Bestimmung des Aldosteron/Renin-Quotienten (ARQ) zur Identifikation oder zum Ausschluss eines PA indiziert. Da die Interpretation der Werte sich nach Assay spezifisch gestaltet, werden verschiedene Grenzwerte angegeben:

Tabelle 3: Assay-Grenzwerte, die den Rückschluss auf einen manifesten primären Hyperaldosteronismus zulassen.

	PRA, ng/ml/h	PRA, pmol/l/min	PRC, mU/l	PRC, ng/l
PAC, ng/dl	20	1,6	2,4	3,8
PAC, pmol/l	750	60	91	144

Erläuterungen: PAC = Aldosteron-Konzentration im Plasma, PRA = Renin-Aktivität im Plasma, PRC = Renin-Konzentration im Plasma.

Tabelle modifiziert nach Dick SM, Queiroz M, Bernardi BL, Dall'Agnol A, Brondani LA, Silveiro SP. Update in diagnosis and management of primary aldosteronism. Clin Chem Lab Med. 2018;56(3):360-372 (47).

Zur Hilfestellung wurde von Rossi *et al.* eine App entwickelt, die im klinischen Alltag unterstützend bei der Einschätzung des weiteren Prozederes fungieren kann (48).

Hierbei muss berücksichtigt werden, dass verschiedene Medikamente den ARQ verfälschen können und daher ausgeschlichen und pausiert werden sollten. Bestehen durch das Ausschleichen der Medikation Sicherheitsbedenken oder nicht akzeptable Verzögerungen im diagnostischen Ablauf, kann in Ausnahmefällen darauf verzichtet werden, sämtliche Blutdruckmedikamente abzusetzen. MRA müssen allerdings in jedem Fall mindestens 4 Wochen vor Diagnostikzeitpunkt pausiert werden (4). Blutdruckmedikamente, die kaum einen Einfluss auf den ARQ haben und damit belassen werden können, sind alpha-Rezeptor-Blocker und Calcium-Antagonisten.

Der nächste diagnostische Schritt sollte die Durchführung mindestens eines oder ggf. mehrerer Bestätigungstests des PA sein. Ohne dass ein Goldstandard existiert, stehen Kochsalz-Belastungstest, Captopril-Belastungstest, Fludrocortison-Suppressionstest oder der orale Salzbelastungstest zur Verfügung (4,49). Zeigt einer der Tests ein pathologisches Ergebnis, wird eine Computertomographie der Nebennieren angestrebt, um maligne Prozesse der Nebennieren auszuschließen. Mittels Nebennierenvenenkatheter-Untersuchung mit seitengetrennter Blutabnahme und Bestimmung von Aldosteron und Cortisol, kann dann bestimmt werden, ob die ätiologische Zuordnung des PA einer einseitigen (im Sinne eines Adenoms, wird auf ca. 1/3 aller Patienten geschätzt) oder einer beidseitigen Aldosteron-Mehrsekretion (bedingt durch eine Hyperplasie beider Nebennieren, ca. 2/3) entspricht. Patienten mit einseitiger Sekretion bei solitärem Adenom oder einseitiger Hyperplasie wird zur unilateral-endoskopischen totalen Adrenalectomie geraten, bei beidseitiger Sekretion ist eine medikamentöse Behandlung mit einem MRA indiziert. Die Leitlinie empfiehlt Spironolacton als Erstlinientherapie (50). Alternativ ist in Japan Eplerenon zugelassen (allerdings nicht in Europa und den USA) (50).

Die Wünsche des Patienten sind zu berücksichtigen und während des diagnostischen und therapeutischen Managements miteinzubeziehen. Es sind beispielsweise individuelle Belastungen, die mit möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen einhergehen können, zu beachten. Auch falls Patienten trotz ausführlicher Beratung und Aufklärung aus privater Motivation einen bestimmten Behandlungsvorschlag ablehnen, ist dies zu berücksichtigen und ein bestmöglicher Kompromiss für die weiterführende Behandlung zu finden.

1.4 Psychopathologie bei PA

Die Bedeutung der Lebensqualität (QoL) von Patienten ist zunehmend wesentlicher Bestandteil des medizinischen Alltags und Angriffspunkt für Gesundheits- und Behandlungskonzepte im klinischen Kontext. Die traditionelle Einordnung der Medizin als eine rein biomedizinisch-wissenschaftliche Disziplin wird immer öfter durch das ganzheitliche Konzept des biopsychosozialen Modells ersetzt (51). Auch diagnostisch wird die QoL mehr und mehr integriert (52).

„Lebensqualität“ wird sehr unterschiedlich definiert (53), bindet aber meist das Wohlbefinden beziehungsweise das Empfinden von funktioneller oder psychischer Erfüllung mit ein. Auch Schwierigkeiten mit der Alltagsbewältigung und in sozialen Kontexten in Verbindung mit oder ohne zugrundeliegender Grunderkrankung oder Behandlung sind eingeschlossen. Die WHO definiert QoL als “A state of physical, mental and social well-being, not merely the absence of disease and infirmity”. (Constitution of the WHO, <https://www.who.int/about/governance/constitution>. Zugriff am 14.10.2021. Deutsch: einen Zustand vollkommenen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur die Abwesenheit von Krankheit und Schwäche).

In ihrer Subjektivität und nicht klassisch nach außen sichtbarer Charakteristik ist die QoL ein schwer erfassbarer Parameter. Die Voraussetzungen der objektiven Messbarkeit erfordert standardisierte und evaluierte Messverfahren (54). Während in der Vergangenheit vermehrt Patienteninterviews eingesetzt wurden, sind heute Fragebögen mit vorformulierten, spezifischen Fragen in Gebrauch (55). Diese werden von Patienten selbstständig beantwortet und lassen Rückschlüsse auf ihren psychischen Zustand zu, die gleichzeitig mit den Verläufen anderer Patienten vergleichbar sind. Als Beispiele können die drei in unserer Studie verwendeten Fragebögen SF-12 (12-item Short-Form Health Survey), GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder Scale) und PHQ-D (Patient Health Questionnaire, D = Deutsch) genannt werden. Dichotome Fragen, die mit JA oder NEIN beantwortet werden sollen, finden sich genauso wie Fragen, die die Quantität des entsprechenden Symptoms anhand von verschiedenen Zeitniveaus unterteilen, in die die Patienten sich einordnen sollen.

Einige Studien konnten zeigen, dass der PA psychopathologisch zu erkennbarer Deprivation mit beeinträchtigter Lebensqualität, Stress, Depressionen und Angststörungen führen kann (56-58). Nach anfänglich bei einzelnen PA-Fällen dokumentierten Depressionen und Angststörungen (59,60), wurden später kleine

Kohorten mit weniger als 25 Patienten untersucht (56,58,61). Es zeigte sich, dass bei 52% der PA-Patienten eine Angststörung vorlag (58). Im Vergleich dazu wurde bei entsprechend gematchten Kontrollgruppen bei Patienten mit essentieller Hypertonie in nur 17% und bei normotensiven Patienten in nur 4% der Fälle eine Angststörung nachgewiesen (58). Eine Studie von Sukor *et al.* zeigte, dass sich bei Diagnose eines PA niedrige SF-36 Werte (36-item Short-Form Health Survey) 3 und 6 Monaten nach Therapie mit ADX markant besserten (61), was einen Ursachenrückschluss auf den Aldosteronüberschuss zulässt. Zwei weitere Analysen an Patienten des Deutschen Conn-Registers begutachteten Unterschiede der Lebensqualität in Bezug auf die entsprechende Therapie (ADX versus MRA) (62,63). Künzel *et al.* fand heraus, dass mit MRA behandelte Frauen mit PA dem SF-12 Fragebogen zufolge eine schlechtere Lebensqualität zeigten als Frauen nach ADX (63). Bei Männern mit PA wurde kein Unterschied gefunden (63). Murck *et al.* konnten in ihrer Analyse einer großen Gruppe neu mit PA diagnostizierten Patienten zeigen, dass 61% der Frauen und 56% der Männer unter einer Depression litten (64). Die bisher größte Studie aus den Niederlanden von Velema *et al.* evaluierte anhand von SF-12 und EQ-5D (European Quality of Life, 5 Dimensions) die Lebensqualität der eingeschlossenen Patienten und stellten verschlechterte Werte im Vergleich zur Normalbevölkerung fest (65). Bei Frauen war die Beeinträchtigung besonders betont. Nach einem Jahr waren die Werte der Gruppe mit ADX in nahezu allen Kategorien dem Level der Normalbevölkerung angenähert, bei den mit MRA behandelten Patienten verbesserten sich die Werte ebenfalls, wenn auch nicht so deutlich wie bei den Patienten nach ADX (65).

In Zeiten, in denen Therapien komplexer werden und immer mehr Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, könnte die Evaluation von Lebensqualität und psychischer Gesundheit ein wesentliches Therapieziel werden. Dies gibt eine Hilfestellung Therapieentscheidungen abzuwägen, beispielweise wenn zwischen zwei in ihrem (wahrscheinlichen) Erfolg vergleichbaren Therapieoptionen entschieden werden soll. Es gibt Hinweise, dass die Compliance und somit auch eine Vorhersage auf Therapieerfolg und Rehabilitation maßgeblich von der Lebensqualität der Patienten beeinflusst sind. In letzter Instanz tragen Lebensqualität und mentale Gesundheit somit auch zur Einschätzung von Prognosen sowie der Morbidität und Mortalität der Patienten bei (66).

1.5 Cortisol-Kosekretion als Subtyp des PA

Bekannte Risiken eines Hypercortisolismus, wie sie beim Cushing-Syndrom auftreten, sind Stammfettsucht, Osteoporose, Muskelschwäche, Glukosestoffwechselstörungen, Hypertonie und Wundheilungsstörungen.

Erstmals 1977 in einem Fallbericht mit Aldosteron- und Cortisol-produzierendem Adenom beschrieben (67), ist die Rolle eines Cortisol-Überschusses bei PA in den letzten Jahren zunehmend diskutiert worden. So konnte nachgewiesen werden, dass manche Patienten mit Hyperaldosteronismus ebenfalls einen Cortisolexzess entwickelten. Die Quellen variieren hinsichtlich Prävalenz zwischen 15% und 30% (68,69). Diverse Fallberichte und Studien haben von diesem Subtyp des PA berichtet (68,70-77).

Aktuelle Daten der Arbeitsgruppe von Arlt *et al.* konnten bei einer großen multizentrischen Analyse bestätigen, dass die autonome Cortisol-Kosekretion (ACS) ein häufig auftretendes Phänomen bei PA-Patienten ist und metabolische Risiken mit sich bringt (78). Weiterführend untersuchte Gerards *et al.*, ob ein Zusammenhang zwischen PA mit ACS und metabolischer Dysregulation bestehen könnte (40). Dabei wurden pathologische Cortisol-Werte bei bis zu 75% der PA-Patienten bestätigt. Bei 6,4% der PA-Patienten mit ACS wurde ein neudiagnostizierter Diabetes mellitus Typ II nachgewiesen, und weiterhin zeigten die Patienten mit ACS signifikant höhere Werte im 2h-Glukose-Toleranztest (40).

Nicht nur somatische Parameter, sondern auch Beeinträchtigungen der mentalen Gesundheit sind bei Patienten mit manifestem Cushing-Syndrom (79) bekannt. Schon seit vielen Jahren wird eine mit dem Cushing-Syndrom einhergehende negative Beeinflussung der Psyche als Symptom des Hypercortisolismus beschrieben, beispielsweise Depressionen, Angststörungen, Psychosen, emotionale Instabilität und maladaptive Persönlichkeitsmerkmale (80-83). Der Hypercortisolismus selbst, als auch die daraus resultierende Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA), scheint bei der Pathophysiologie der Depression beim Cushing-Syndrom einen maßgeblichen Beitrag zu leisten (84). Die Lebensqualität ist bei Patienten mit Cushing-Syndrom eindeutig reduziert (85) und besteht teilweise auch nach Jahren nach Therapie und Remission fort (86).

Daten bezüglich des Einflusses einer Cortisol-Kosekretion bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus auf die Lebensqualität, die Häufigkeit von Depressionen und Angststörungen gibt es bisher nicht.

1.6 Forschungsgegenstand/Fragestellung

Wie unter Kapitel 1.4 erläutert, zeigen PA-Patienten deutliche Einschränkungen der Lebensqualität und leiden unter psychischen Beeinträchtigungen. Bisher wurde vermutet, dass dies durch den Aldosteronexzess verursacht wird.

Seit einiger Zeit liegt der Nachweis vor, dass ein großer Prozentsatz der PA-Patienten gleichzeitig eine autonome Cortisol-Kosekretion (ACS) aufweist. Von Patienten, die unter einem Cushing-Syndrom leiden, weiß man, dass ein autonomer Cortisolexzess einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität und auf psychische Faktoren hat.

Daher stellt sich die Frage, ob die autonome Cortisol-Kosekretion (ACS) bei PA-Patienten einen wesentlichen Faktor in der verminderten Lebensqualität und den psychischen Beeinträchtigungen darstellt.

Die Fragestellung, die diese Arbeit versucht zu klären, ist daher: Hat eine autonome Cortisol-Kosekretion (ACS) bei zugrundeliegendem PA einen Einfluss auf die psychische Gesundheit und eine verminderte Lebensqualität? Gibt es einen Unterschied bezüglich Lebensqualität und Häufigkeit von Depressionen zwischen PA-Patienten mit oder ohne ACS? Gibt es einen Unterschied zwischen den PA-Patienten mit oder ohne ACS in der Entwicklung der Lebensqualität und Depression nach erfolgter Therapie?

Zur Beantwortung der Fragen wurden Patienten aus dem Deutschen Conn-Register untersucht.

2 Methodik

2.1 Deutsches Conn-Register und Patientenkohorte

2006 in München gegründet, ist das multizentrische Deutsche Conn-Register (www.conn-register.de) eine Studie, die deutschlandweit Daten von Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus erfasst. Beteiligt sind die Standorte Berlin, Freiburg, München, Würzburg, Düsseldorf, Dresden und Mainz (87). Ziel der Datenerhebung ist es, Informationen zu Symptomen, klinischem Verlauf, Epidemiologie, Diagnostik, assoziierten oder hervorgerufenen Komorbiditäten, Therapie, Outcome und Mortalität in möglichst komplexem Umfang zu evaluieren. So sollen Erkenntnisse bezüglich optimaler Patientenversorgung, möglicher Therapieoptionen und Qualitätsstandards in der Betreuung der Betroffenen gewonnen werden (2,18,87,88). Methodisch wird angestrebt, eingeschlossene Patienten jährlich so ausführlich wie möglich zu visitieren, um den Verlauf über die Jahre hinweg adäquat zu verfolgen. Bis 2007 fand die Datenerhebung ausschließlich retrospektiv statt, 2008 wurde mit der prospektiven Erfassung begonnen. Seit 2009 erhält das Register Förderung durch die Else Kröner-Fresenius-Stiftung. Seit 2011 ist das Deutsche Conn-Register Bestandteil des „European Network for the Study of Adrenal Tumours“ (ENS@T).

Um ins Register eingeschlossen zu werden, müssen Patienten die diagnostischen Kriterien der Endocrine Society (4) erfüllen (diese sind unter 1.3 erläutert). Patienten, die klassischerweise mit schlecht therapierbarem/therapieresistentem Bluthochdruck oder Aldosteronüberschuss überwiesen werden, werden nachfolgend der spezifischen PA-Diagnostik unterzogen. Im Falle eines erhöhten ARQ wird mindestens einer von vier Bestätigungstest durchgeführt (Kochsalz-Belastungstest, Fludrocortison-Suppressionstest, Captopril-Belastungstest, Orale Salzbelastungstest). Verfälschende Antihypertensiva mit Einfluss auf das RAAS (Betablocker, Alpha-Antagonisten, ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker) werden entsprechend rechtzeitig vor der Testung abgesetzt oder umgestellt (mindestens eine Woche, bei MRA mindestens 4 Wochen vor Testung). Die Diagnosestellung erfolgt in den einzelnen Zentren unter Beachtung aller biochemischen und klinischen Befunde entsprechend der Leitlinie der amerikanischen Endocrine Society (4). Anschließend wird eine diagnostische Abdomen-Computertomographie oder Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) zur ersten Einschätzung der Typisierung gemacht. Die Untersuchung der vorliegenden

Lateralisierung der Aldosteron-Mehrsekretion (einseitig versus beidseitig) erfolgt mittels Nebennierenvenenkatheter. Ziel hierbei ist es, zu identifizieren, ob der PA auf einer bilateralen Hyperplasie oder einem unilateralen Adenom basiert. Patienten, die keine adäquaten Kandidaten für eine Operation sind oder eine OP ablehnen, werden nicht katheterisiert. Diesen diagnostischen Algorithmus durchliefen alle von uns in diese Untersuchung eingeschlossenen Patienten.

Für unsere Forschungsfrage schlossen wir alle Patienten, die zusätzlich einer Testung auf Hypercortisolismus unterzogen worden waren, in unsere Studie ein. Getestet wurde erstens anhand des Dexamethason-Hemmtests (DST), der den physiologischen Cortisol-Abfall nach Einnahme von 1mg Dexamethason detektiert (Einnahme um 23h, Serumbestimmung um 8h am folgenden Morgen, pathologisches Ergebnis bei nicht ausreichendem Abfall des Serumcortisols). Zweitens wurde mittels einer Speichelprobe um 23 Uhr eine Cortisol-Bestimmung durchgeführt. Des Weiteren wurde Cortisol im 24h-Sammelurin bestimmt. Die entsprechenden Grenzwerte waren pathologisch wie folgt definiert: Cortisol nach Dexamethason-Suppressionstest (DST) ≥ 51 nmol/l, Cortisol im Speichel $> 1,45$ ng/ml und Cortisol im 24h-Sammelurin > 150 $\mu\text{g}/24\text{h}$. Lagen die Patienten bei mindestens einem der Tests über den aufgeführten Grenzwerten, wurde dies als ein pathologisches Ergebnis und positiv für ACS eingeordnet.

Wir analysierten initial 1240 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus aus sieben verschiedenen Zentren des Deutschen Conn-Registers (Datenauszug aus dem Deutschen Conn Register: 01. März 2020). Patienten, die bei Diagnose des PA keine Testung auf Hypercortisolismus durchlaufen hatten, wurden ausgeschlossen, ebenso Patienten ohne Angaben zu Aldosteron-, Renin-, Kalium- oder Blutdruckwerten (Abbildung 1). Nach Ausschluss von 737 Patienten, konnten wir eine Kohorte von 503 PA-Patienten (230 Frauen, 273 Männer) identifizieren, bei denen die erforderlichen Daten vorlagen. Dies umfasste nur Patienten aus München und Berlin, da die anderen Zentren keine für diese Untersuchung notwendige Daten erhoben hatten. Von den 503 Patienten hatten 298 (124 Frauen, 174 Männer) einen Fragebogen zur Einschätzung der Lebensqualität bei Studieneinschluss ausgefüllt (=baseline, entspricht dem Diagnosezeitpunkt). Diese wurden nach $1,9 \pm 1,1$ Jahren nachkontrolliert (follow-up) (Abbildung 1). Eine weitere Subgruppenanalyse haben wir bei Patienten mit DST als spezifischstes ACS-Untersuchungsinstrument durchgeführt, dies betraf 205 Patienten. Auch diese wurden nach $1,9 \pm 1,1$ Jahren erneut im follow-up untersucht.

Von allen Patienten, die im Deutschen Conn Register eingeschlossen wurden, wurde eine schriftliche Einverständniserklärung bezüglich der Studienteilnahme, zur Durchführung von Diagnostik und Datennutzung eingeholt. Die Studie wurde durch die Ethikkommissionen der Universität München (Projekt-Nr. 379-10), der Universität Würzburg (Projekt-Nr. 88/11), der Ethikkommission der Ärztekammer Berlin (Eth-S-R/14) und der anderen teilnehmenden Zentren genehmigt und Datenschutzvorschriften zu jeder Zeit befolgt. Die Datenerhebung und Verfahrensweisen zum Studieneinschluss wurden nach Standard umgesetzt. Klinische Werte und Laborparameter wurden dezentral und ohne Zeitverzögerung im Register anonymisiert eingegeben.

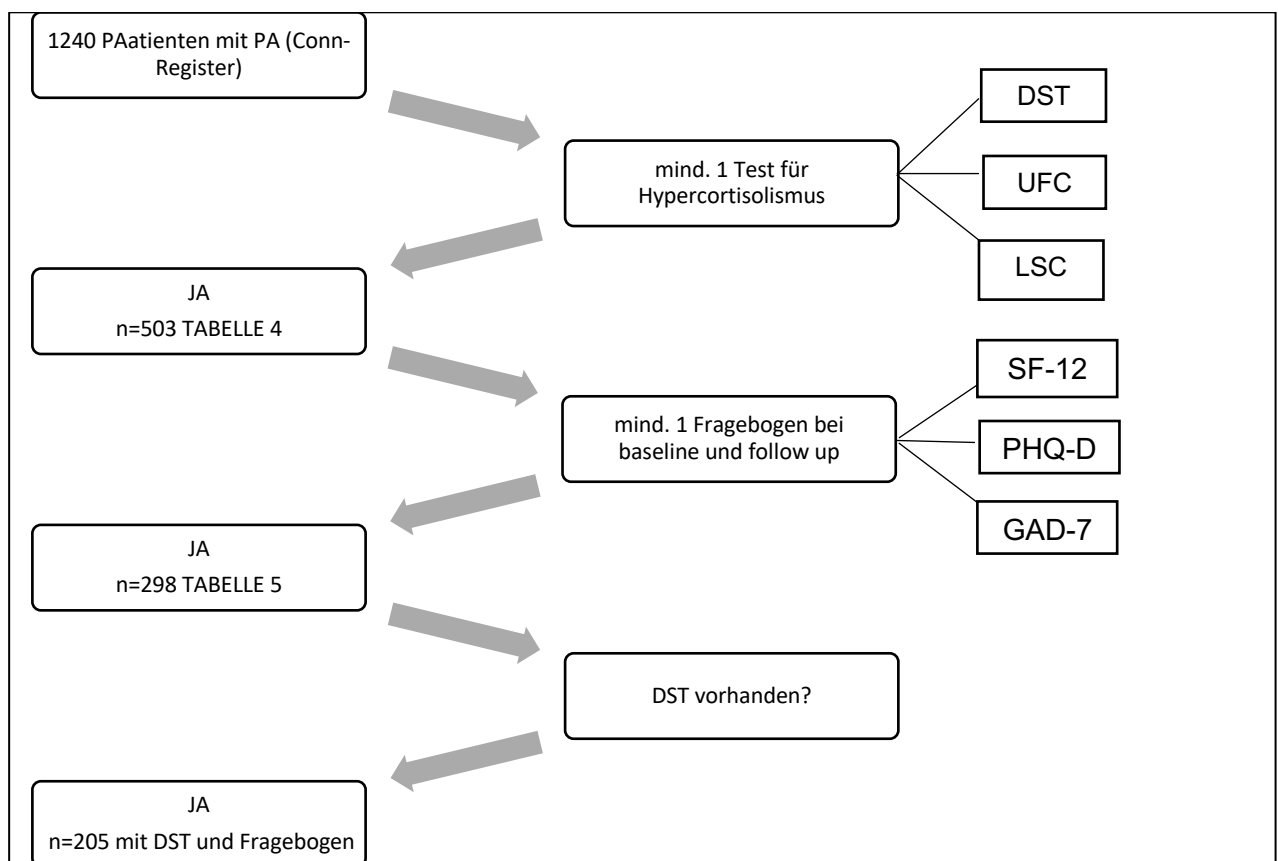


Abbildung 1: Systematik der Auswahl aus der eingeschlossenen Patientengruppen im *Flow-Chart*.

PA = Primärer Hyperaldosteronismus; DST = Dexamethason-Hemmtest; UFC = Cortisol im 24h-Sammelurin; LST = Cortisol im Mitternachtsspeichel; SF-12 = 12-item Short-Form Health Survey; PHQ-D = Patient Health Questionnaire; GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder Scale. Eigene Darstellung.

2.2 Definitionen

Für die Bestimmung der Serumcortisolwerte wurde ein Festphasenenzym-Immunoassay (Liaison/DiaSorin, Saluggia, Italien) genutzt (2), für die Cortisol-Bestimmung im Urin kam ein Chemolumineszenz-Immunoassay (Siemens ADVIA Centaur) mit Variationskoeffizient von <7% innerhalb- und zwischen den Assays zum Einsatz. Der Cortisolwert im Speichel wurde bei einem Variationskoeffizient von <9% und 6% (40) innerhalb- und zwischen den Assays mithilfe eines Lumineszenz-Immunoassay (IBL, Hamburg, Germany) analysiert (89).

Benutzte Grenzwerte für Hypercortisolismus (siehe 2.1) waren an die Vorgaben der Amerikanischen Endocrine Society zur Diagnose eines Cushing-Syndroms angelehnt (90).

Die Blutdruckmessungen erfolgten nach einer kurzen Ruhephase drei Mal pro Visite an je beiden Armen.

2.3 Fragebögen

Um die Lebensqualität der Patienten zu untersuchen, nutzen wir drei Fragebögen zur Selbstbeurteilung der psychischen Gesundheit, die die Patienten bei der jährlichen Visite ausfüllen: SF-12, PHQ-D und GAD-7.

Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QoL) verwendeten wir den SF-12 (12-item Short-Form Health Survey). Es handelt sich hierbei um eine Kurzform des 24 Fragen mehr umfassenden SF-36, der 1989 im Rahmen der „Medical Outcome Study“ entwickelt wurde (91). Es wird eine psychische und eine physische Komponente unterschieden, um eine ausführliche Analyse der Lebensqualität der Patienten durchzuführen (92). Ware *et al.* konnten nachweisen, dass auch anhand der verkürzten Auswahl von Fragen ein repräsentatives Bild des mentalen- und psychischen Zustands der Patienten ablesbar ist (55). Die Fragen sind darauf ausgerichtet, die soziale Situation, das Empfinden der eigenen Gesundheit (inklusive Schmerzen), Beeinträchtigungen des alltäglichen Bewältigens der selbstbestimmten Unabhängigkeit und die Fähigkeit der Selbstversorgung subjektiv zu erfassen. Der Fragebogen ist in verschiedenen Kulturkreisen getestet und als effektiv und funktional befunden worden. Er ist einer der am meisten verwendeten Gesundheitsfragebögen (54). Je höher der am Ende der Befundung errechnete Wert, desto besser ist die QoL, je stärker der Wert nach unten abweicht, desto massiver ist die Beeinträchtigung.

In der deutschen Bevölkerung ist der durchschnittlich erreichte psychische Wert bei Frauen 51,3, bei Männern 53,3. Die mentale Kategorie liegt bei Frauen im Durchschnitt bei 47,9, bei Männern bei 50,2 Punkten (63).

Weiterhin evaluierten wir anhand des weitreichend bekannten PHQ-D (Patient Health Questionnaire) die Prävalenz von Depressionen in unserer Patientenkohorte. Hervorgegangen aus dem zweiteilig aufgebauten PRIME MD (Primary Care Evaluation of Mental Disorders), bei dem es neben der Selbstauskunft (26 Fragen) auch einen von ärztlicher Seite anhand eines Interviews evaluierten Teil gab. Dieser Fragebogen war der Erste, der nicht nur allgemein psychische Beeinträchtigungen im klinischen Überblick untersuchte, sondern auf das Detektieren von spezifischen Erkrankungen abzielte (Depression, Angststörung, Alkoholsucht, Somatoforme Störungen und Essstörungen). Die DSM-IV-Kriterien (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) wurden hierbei als Grundlage verwendet (93).

Ein Review von Spitzer *et al.* konnte herausarbeiten, dass der kürzere PHQ-D die gleiche diagnostische Validität wie die längere Version aufweist und zusätzlich in der Realität praktischer und effizienter durchzuführen ist (93). Der von uns verwendete 9 Fragen umfassende PHQ-D entspricht dem Depressionsmodul und ist die kurze Form des 78 Fragen umfassenden PHQ-D. Erfasst werden depressive Störungen, depressive Symptome und auch psychosoziale Faktoren (94). Beantwortet werden Fragen nach Stimmung, Schlafqualität und Schwierigkeiten bei Alltagstätigkeiten oder Konzentrationsfähigkeit. Gedanken bezüglich selbstverletzendem Verhalten oder Suizid werden ebenfalls abgefragt, wobei jeweils nach der Häufigkeit der entsprechenden Symptome eingeteilt wird (0 = überhaupt nicht, 3 = Beinahe jeden Tag). Die Punkte werden zusammengerechnet und ergeben einen Endwert. Bei 5-9 Punkten darf von einer milden Depression, bei 10-14 Punkten einer moderaten- und bei >15 Punkten von einer schweren Depression ausgegangen werden. Eine dichotome Aussage, bei der zwischen „Major Depressive Syndrom“ und „Other Depressive Syndroms“ unterschieden wird, kann ebenfalls abgeleitet werden, indem Augenmerk auf die Anzahl der Fragen, mit einem Wert ≥ 2 (entspricht der Antwort „an mehr als der Hälfte der Tage“) gelegt wird.

Als drittes und letztes Bewertungsinstrument der psychischen Gesundheit unserer PA-Patienten nutzten wir die Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7), die wie der verkürzte PHQ-D ein Modul des ausführlichen PHQ-D ist. Bei der Diagnostik einer hiermit zu untersuchenden Angststörung gleicht die Bewertungsskala der des PHQ-D. 5-9 Punkte entsprechen einer milden-, 10-14 Punkte einer mittelschweren- und >15 Punkte

einer schweren Angststörung, die dichotome Einschätzung des Zustands der Patienten ist ebenfalls integriert (95,96). Adressiert werden Verhaltens- oder Ereignisängste, übermäßige Besorgtheit und fehlende Fähigkeiten mit Sorgen umzugehen. Stimmungsverschiebungen wie leichte Reizbarkeit, Ruhelosigkeit oder Übermüdung mit Beeinträchtigung des Nachtschlafs kommen hinzu.

PHQ-D und GAD-7 werden auch in der in Zukunft zum Einsatz kommenden DSM-V zur diagnostischen Verwendung empfohlen (Quelle: Proposed Draft Revisions to DSM Disorders and Criteria. Memento vom 19. Oktober 2012 im Webarchiv archive.today, Zugriff am 07.04.2021).

Unvollständig oder fehlerhaft ausgefüllte Fragebögen wurden nicht in die Analyse einbezogen. Die Fragebögen wurden einzeln und nach Geschlecht getrennt ausgewertet.

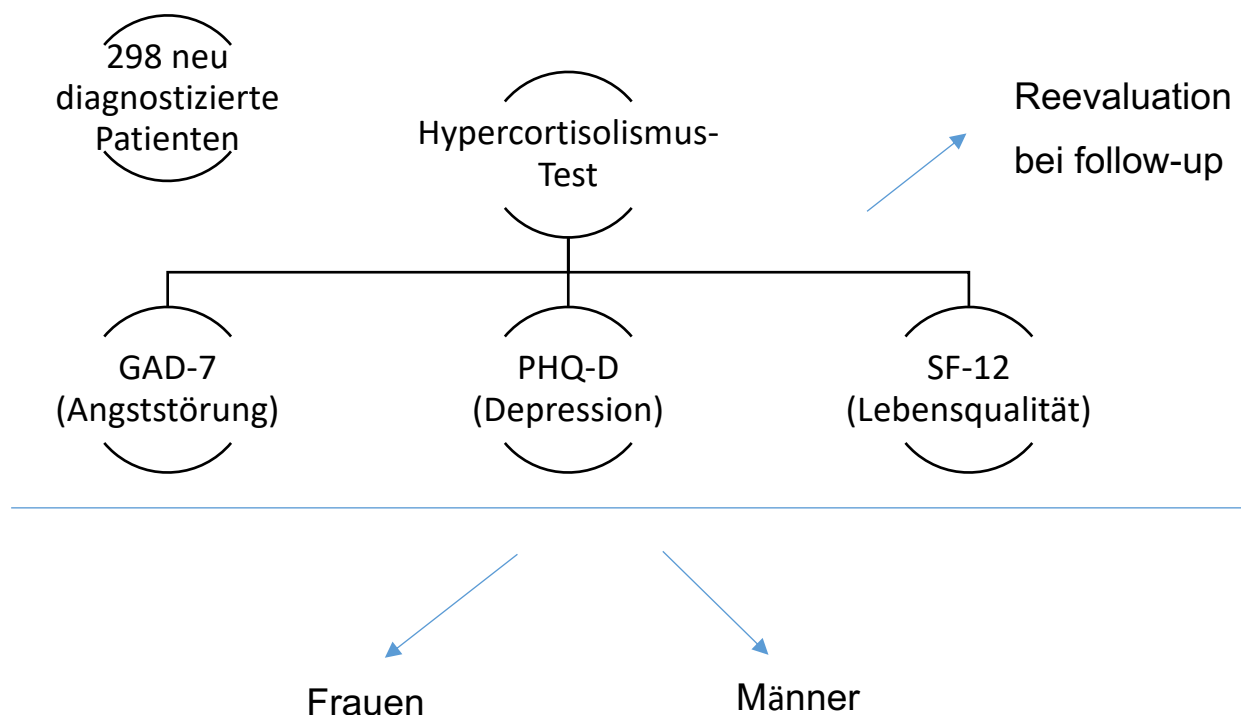


Abbildung 2: Graphische Darstellung des diagnostischen Ablaufs bei der Testung auf Hypercortisolismus.

GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder Scale, PHQ-D = Patient Health Questionnaire, SF-12 = 12-item Short-Form Health Survey. Eigene Darstellung.

Zusätzlich ermittelten wir, welche Patienten zu welchem Zeitpunkt welche Psychopharmaka einnahmen. Registriert wurden in diesem Zuge Agomelatin, Alprazolam, Amitriptylin, Aripiprazol, Carbamazepin, Citalopram, Ciazepam, Culoxetin, Escitalopram, Fluoxetin, Fluspirilen, Lamotrigin, Lorazepam, Melperon, Mirtazapin, Modafinil, Nortriptylin, Opipramol, Pregabalin, Prothipendyl, Quetiapin, Sertralin, Sulpirid, Trimipramin und Venlafaxine.

2.4 Statistisches Vorgehen

Statistische Analysen führten wir mit IBM SPSS Statistics 26 (IBM, Ehningen, Deutschland) durch. Ob eine Normalverteilung der Werte gegeben war, wurde mittels Shapiro-Wilk-Test ermittelt. Bei vorliegender Normalverteilung sind die Werte in Mittelwert±Standardabweichung dargestellt. War dies nicht der Fall, sind zusätzlich Median und Interquartilsabstand aufgeführt (25. – 75. Perzentile). Kategoriale Angaben sind in Prozent und absoluter Zahl angegeben. Um die Verläufe der Patienten über die Zeit zu beobachten, testeten wir bei kontinuierlichen und normalverteilten Daten mit Hilfe des t-Test, bei nicht-normalverteilten Daten mit Wilcoxon-Test. Für kategoriale Daten wurde der McNemar-Test verwendet. Subgruppenanalysen, die zum gleichen Zeitpunkt zwischen ACS und nicht-ACS gemacht wurden, wurden mittels ungepaartem t-Test bei Normalverteilung, Mann-Whitney-U-Test bei nicht-Normalverteilung, und χ^2 bei kategorialen Werten ausgeführt. Voraussetzung für eine t-Test-Analyse waren normalverteilte Werte in beiden zu vergleichenden Gruppen. Als signifikant wurden p-Werte $\leq 0,05$ betrachtet.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtkohorte der untersuchten Patienten mit mindestens einem Test auf autonome Cortisol-Kosekretion (n=503)

Von 503 Patienten, die eingeschlossen werden konnten, wurde bei 60% (n=303) eine autonome Cortisol-Kosekretion (ACS) festgestellt. Davon haben 249 Patienten einen Test, 51 zwei Tests und 3 Patienten alle drei Bestätigungstests erhalten. 40% (n=200) der Patienten zeigten hingegen in keinem der drei Tests Zeichen einer autonomen Cortisol-Kosekretion (no-ACS). Tabelle 4 zeigt die Merkmale der beiden Gruppen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (baseline). Patienten mit ACS waren älter (p=0,049), zeigten einen höheren systolischen Blutdruck (p=0,009) und geringere HDL-Cholesterin-Werte (p=0,023) als die Gruppe ohne ACS (Tabelle 4). Keine Unterschiede waren bezüglich BMI, diastolischem Blutdruck, waist-to-hip-ratio (WHR), Kalium-, Renin- und Aldosteronwerten, und Aldosteron/Renin-Quotient (ARQ) ersichtlich (Tabelle 4).

Die Häufigkeit einer vorbestehenden diagnostizierten Depression oder Angststörung unterschied sich nicht zwischen der Gruppe mit- und der Gruppe ohne ACS. Beide Kohorten zeigten die gleiche prozentuale Verteilung von eingenommenen Psychopharmaka (Tabelle 4).

Tabelle 4: Merkmale der eingeschlossenen Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus bei Diagnosestellung (baseline).

Variable	no-ACS (n=200)	ACS (n=303)	P-Wert
Männlich n (N%)	94 (47,0)	184 (60,7)	0,002
Alter (Jahre)	50,4 ± 10,7	51,9 ± 11,3	0,049
BMI (kg/m²)	28,1 ± 5,1 (27,2; 7,1)	28,0 ± 5,0 (27,2; 6,6) n=302	0,894
Systolischer Blutdruck rechts (mmHg)	148 ± 20,6 (147; 26,0) n=188	153 ± 19,1 (151; 25,5) n=270	0,009
Diastolischer Blutdruck rechts (mmHg)	94,2 ± 12,5 (94,0; 19,0) n=188	94,2 ± 11,9 (94,0; 14,3) n=270	0,841
WHR Männer	0,98 ± 0,07 n=74	0,98 ± 0,08 (0,98; 0,11) n=154	0,675
WHR Frauen	0,86 ± 0,11 (0,86; 0,14) n=86	0,90 ± 0,22 (0,87; 0,12) n=95	0,286
Kalium (mmol/l)	3,72 ± 0,5	3,66 ± 0,5 (3,7; 0,6)	0,288
HbA1c (%)	5,41 ± 0,53 (5,3; 0,6) n=194	5,4 ± 0,66 (5,2; 0,6) n=297	0,108
HDL-Cholesterol (mg/dl)	59,4 ± 16,7 (58; 23) n=198	56,2 ± 15,8 (55; 23) n=299	0,023
LDL-Cholesterol (mg/dl)	114 ± 33,0 n=197	118 ± 33,7 n=298	0,194

Triglyceride (mg/dl)	110 ± 66,9 (94; 69,8) n=298	111 ± 73,3 (94,5; 69) n=198	0,955
Cholesterol (mg/dl)	192 ± 35,1 n=198	192 ± 36,1 n=299	0,692
GFR (ml/min)	85,8 ± 61,4 (80,4; 25)	85,3 ± 40,8 (82,9; 22,9)	0,505
PAC (ng/l)	216 ± 154 (177; 114)	220 ± 237 (162; 127) n=302	0,106
PRC (ng/l)	6,27 ± 10,4 (2,9; 4,9) n=197	5,79 ± 10,1 (3,2; 4,8) n=302	0,723
ARR	71,8 ± 72,8 (51; 63,7) n=197	71,9 ± 98,0 (45,6; 57,6) n=302	0,352
Cortisol nach 1mg DST (µg/dl)	1,189 ± 0,314 (1,2; 0,4) n=137	2,089 ± 2,050 (1,4; 1,1) n=217	0,000
Mitternachtsspeichel cortisol (ng/ml)	0,638 ± 0,156 (0,6; 0,3) n=21	2,054 ± 2,467 (1,35; 1,5) n=66	0,000
Cortisol im Urin (µg/24h)	73,7 ± 33,5 (67,4; 31,8) n=150	183 ± 89,8 (174; 126) n=267	0,000
Depression (%)	48 (24%)	72 (23,4%)	0,951
Angststörung (%)	20 (10%)	29 (9,6%)	0,874
Psychopharmaka (%)	13 (6,5%)	20 (6,6%)	0,976
Lateralisation (UAS/BAS/Unbekannt)	83 (41,5%) / 82 (41,0%) / 35 (17,5%)	129 (42,6%) / 124 (40,9%) / 50 (16,5%)	0,891
Therapie (ADX/MRA/andere Therapien inkl. Keine Therapie)	56 (28%) / 39 (19,5%) / 105 (52,5%)	100 (32,9%) / 66 (21,8%) / 137 (45,3%)	0,302 / 0,538

Erläuterungen: ACS = autonome Cortisol-Kosekretion, no-ACS = keine Autonome Cortisol-Kosekretion, WHR = waist-to-hip-ratio, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, PAC = Plasma Aldosteron Konzentration, PRC = Plasma Renin Konzentration, ARR = Aldosteron/Renin-Quotient, DST = Dexamethason-Hemmtest, UAS = Unilaterale Aldosteron Sekretion, BAS = Bilaterale Aldosteron Sekretion, ADX = Adrenaektomie, MRA = Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist. Eigene Darstellung.

3.2 Kohorte mit mindestens einem Test auf Hypercortisolismus und mindestens einem ausgefüllten Fragebogen bei Studieneinschluss (baseline) und bei Nachuntersuchung (follow-up) (n=298)

Für die nachfolgenden Auswertungen wurden Patienten ohne ausgefüllten Fragebogen ausgeschlossen (Abbildung 1). Zur Analyse der Entwicklung der Patienten unter Therapie nutzen wir Daten bei Studieneinschluss (baseline) und bei Nachuntersuchung nach 1,9±1,1 Jahren (follow-up). Tabelle 5 zeigt die Daten von 298 Patienten bei Studieneinschluss und Folgeuntersuchung, die aufgetragenen klinischen und biochemischen Ergebnisse wiesen die klassischen und erwarteten Besserungen nach Therapiebeginn auf. Signifikant verbesserten sich systolischer- und diastolischer Blutdruck, Kalium-, LDL-, Cholesterin- und Renin-Werte und der ARQ. Verschlechterungen zeigten sich bei angestiegenen HbA1c- und Triglyceridwerten; HDL-Cholesterin und GFR sanken signifikant (Tabelle 5).

Gemessen am SF-12 Fragebogen zur Untersuchung der Lebensqualität zeigten Patienten mit PA zu Beginn des Beobachtungszeitraumes eine schlechtere Lebensqualität (Auswertungen: $45,9 \pm 10,1$, psychische Auswertungen $47,7 \pm 11,3$) als die deutsche Referenzpopulation, deren physischen Werte mit $49,6 \pm 8,7$ und psychischen Werte mit $52,3 \pm 8,0$ im Vergleich signifikant höher liegen (97) (Tabelle 5). Die Lebensqualität besserte sich im Verlauf konkordant zur biochemischen positiven Entwicklung und resultierte in signifikant verbesserten Ergebnissen (physisch $p=0,015$, psychisch $p=0,021$). Bei den Untersuchungen zu Angststörungen anhand des GAD-7 zeigte sich ein Anstieg der Werte, was auch hier eine signifikante Verbesserung bedeutet ($5,4 \pm 4,4$ versus $4,5 \pm 4,5$; $p < 0,001$). Ebenso stiegen die Werte des PHQ-D, was einen Rückgang der Prävalenz für Depression in unserer Kohorte anzeigt ($6,9 \pm 6,0$ versus $5,6 \pm 5,6$; $p < 0,001$) (Tabelle 5). Bei therapiespezifischer Betrachtung der Kohorte (ADX versus MRA) konnten wir bei der Prävalenz der Angststörung (GAD-7 Fragebogen) signifikant höhere Werte als in der mit ADX behandelten Gruppe feststellen ($4,9 \pm 4,4$ versus $3,7 \pm 4,4$; $p=0,017$). Bezüglich einer Depression konnte kein Unterschied festgestellt werden ($p=0,08$). Medikamentös mit MRA behandelte PA-Patienten zeigten im Vergleich mit der ADX-Gruppe zum follow-up Zeitpunkt der Untersuchung der Lebensqualität (SF-12 Fragebogen) keine Unterschiede bezüglich des physischen Zustands, während der psychische Status signifikant schlechtere Ergebnisse bei der MRA-Kohorte ergab ($48,2 \pm 10,6$ versus $53,3 \pm 8,3$; $p=0,001$).

Tabelle 5: Merkmale der eingeschlossenen Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus bei Studieneinschluss (baseline) und nach $1,9 \pm 1,1$ Jahren (follow-up) mit mindestens einem Fragebogen und einem Test auf Hypercortisolismus.

Variable	baseline (n=298)	follow-up (n=298)	P-Wert
Männlich n (N%)	174 (58,4%)	174 (58,4%)	-
Alter (Jahre)	$52,0 \pm 10,9$	$53,9 \pm 11,1$	-
BMI (kg/m²)	$27,6 \pm 4,8$ (26,8; 6,58)	$28,1 \pm 4,8$ (27,1; 6,3)	0,336
Systolischer Blutdruck rechts (mmHg)	152 ± 20 (150; 26) n=276	135 ± 17 (133; 20) n=290	0,000
Diastolischer Blutdruck rechts (mmHg)	98 ± 12 (94; 16) n=276	88 ± 11 (87; 13) n=290	0,000
WHR Frauen	$0,9 \pm 0,1$ (0,9; 0,1) n=112	$0,9 \pm 0,1$ (0,9; 0,1) n=88	0,254
WHR Männer	$1,0 \pm 0,1$ (1,0; 0,1) n=155	$1,0 \pm 0,1$ (1,0; 0,1) n=123	0,723
Kalium (mmol/l)	$3,6 \pm 0,5$	$4,4 \pm 0,4$ (4,4; 0,5) n=294	0,000
HbA1c (%)	$5,4 \pm 0,6$ (5,3; 0,6) n=293	$5,6 \pm 0,7$ (5,5; 0,6) n=291	0,000
HDL-Cholesterol (mg/dl)	59 ± 17 (58; 24) n=297	55 ± 16 (53; 23) n=291	0,000

LDL-Cholesterol (mg/dl)	117 ± 33 n=296	113 ± 33 n=287	0,018
Triglyceride (mg/dl)	111 ± 75 (95; 67) n=297	136 ± 101 (113; 80) n=292	0,000
Cholesterol (mg/dl)	194 ± 35 n=297	189 ± 39 (188; 49) n=292	0,111
GFR (ml/min)	87 ± 63 (81; 24) n=297	70 ± 17 (69; 21) n=294	0,000
PAC (ng/l)	225 ± 235 (165; 132)	224 ± 214 (176; 192) n=291	0,127
PRC (ng/l)	6,9 ± 12,6 (3,4; 5,5) n=297	38,7 ± 79,3 (14,9; 28,2) n=291	0,000
ARR	67,8 ± 92,4 (43,3; 58) n=297	21,7 ± 39,3 (12,4; 16) n=291	0,000
Depression (%)	75 (25,2%)	82 (27,5%)	0,065
Angststörung (%)	32 (10,7%)	37 (12,4%)	0,227
Psychopharmaka (%)	23 (7,7%)	28 (9,4%)	0,332
Physischer Subscore (SF-12)	45,9 ± 10,1 (49; 15)	47,5 ± 9,6 (51; 13,5)	0,021
Psychischer Subscore (SF-12)	47,7 ± 11,3 (52; 19) n=279	50,0 ± 10,2 (54; 13) n=213	0,015
Angststörung Score (GAD-7)	5,4 ± 4,4 (4; 6) n=274	4,5 ± 4,5 (3,5; 5) n=214	0,000
Depression Score (PHQD)	6,9 ± 6,0 (5; 8,3) n=270	5,6 ± 5,6 (4; 6) n=213	0,000
Schwere Depression	21 (7,0%)	17 (5,7%)	1,0
Andere Depression	30 (10,1%)	7 (2,3%)	0,004
Paniksyndrom (PHQD)	7 (2,3)	2 (0,7%)	0,219
Lateralisation (UAS/BAS/unbekannt)	128 (40,6%) / 121 (43%) / 49 (16,4%)	-	-
Therapie (ADX/MRA/andere inkl. Keine Therapie)	-	93 (31,2%) / 183 (61,4%) / 22 (7,4%)	-

Erläuterungen: Baseline = Studieneinschluss, Follow-Up = Folgeuntersuchung nach 1,9±1,1 Jahre, WHR = waist-to-hip-ratio, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, PAC = Plasma Aldosteron Konzentration, PRC = Plasma Renin Konzentration, ARR = Aldosteron/Renin-Quotient, GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder Scale, PHQ-D = Patient Health Questionnaire, SF-12 = 12-item Short-Form Health Survey, DST = Dexamethason-Hemmtest, UAS = Unilaterale Aldosteron Sekretion, BAS = Bilaterale Aldosteron Sekretion, ADX = Adrenalektomie, MRA = Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist.

Tabelle modifiziert nach Gendretzig P, Künzel HE, Adolf C, Handgriff L, Müller L, Holler F, Sturm L, Heinrich DA, Reincke M, Quinkler M. Autonomous Cortisol Secretion Influences Psychopathological Symptoms in Patients With Primary Aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2021 May 13;106(6):e2423-e2433. doi: 10.1210/clinem/dgab099. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2022 May 17;107(6):e2655. PMID: 33596311 (89).

3.3 Kohorte mit Dexamethason-Hemmtest und mindestens einem ausgefüllten Fragebogen bei Studieneinschluss (baseline) und bei Nachuntersuchung (follow-up) (n=205)

Neue Studienergebnisse haben gezeigt, dass der Dexamethason-Hemmtest die höchste Sensitivität bei der Erkennung einer zusätzlich zum PA vorliegenden ACS aufweist (98). Deshalb entschieden wir, eine Subgruppenanalyse durchzuführen, bei der die Einteilung in Patienten mit- und ohne ACS ausschließlich am Ergebnis des DST festgemacht wurde. Hieraus ergab sich eine Kohorte von 205 Patienten, die einem DST unterzogen worden waren. Davon zeigten 22% eine ACS (n=46), bei 78% wurde keine ACS nachgewiesen (n=159). Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 6 dargestellt. Wieder wurde der Status bei Studieneinschluss mit dem Zustand der Patienten bei der Folgeuntersuchung verglichen, zusätzlich unterteilt nach manifestem oder fehlendem ACS. In klinischer Hinsicht zeigten sich ähnliche Tendenzen wie in der größeren Kohorte n=298 (Kapitel 3.2.). Verbessert hatten sich bei Patienten mit- und ohne ACS im Verlauf der Blutdruck, Renin-Werte, der ARQ und das Kalium, gleichzeitig verschlechterten sich je HbA1c, Triglyceride und die GFR (Tabelle 6).

Die psychische Situation der Patienten mit ACS verbesserte sich dem SF-12 (QoL) zufolge zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung in der psychischen- und physischen Kategorie, während keine Verbesserung in der psychischen Kategorie der Gruppe ohne ACS erkenntlich war. Eine Verbesserung zwischen den Kohorten zeigte sich ebenfalls in Bezug auf die Ergebnisse von Depression (PHQ-D Fragebogen) und Angststörung (GAD-7 Fragebogen) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Merkmale der eingeschlossenen Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus mit- und ohne autonomer Cortisol-Kosekretion (gemessen mit DST) bei Studieneinschluss (baseline) und nach 1,9±1,1 Jahren (follow-up).

Variable	ACS baseline (n=46)	ACS follow-up (n=46)	P-Wert	no-ACS baseline (n=159)	no-ACS follow-up (n=159)	P-Wert	P-Wert (ACS vs. no-ACS bei follow-Up)
Alter (Jahre)	55,6 ± 10,4	57,5 ± 10,7	0,000	51,9 ± 9,9	53,9 ± 10,0	0,000	0,056
BMI (kg/m²)	27,4 ± 4,9 (26,5; 5,8)	28,1 ± 4,4	0,544	27,7 ± 5,0 (26,9; 6,7)	28,1 ± 4,7 (27,1; 6,0)	0,505	0,803
Systolischer Blutdruck rechts (mmHg)	156 ± 21 (154; 22) n=45	137 ± 14 n=45	0,000	150 ± 19 n=146	134 ± 14 n=156	0,000	0,179

Diastolischer Blutdruck rechts (mmHg)	95 ± 13 n=45	88 ± 11 n=45	0,001	94 ± 11 n=146	88 ± 10 n=156	0,000	0,581
WHR Frauen (n=85/205)	0,93 ± 0,27 (0,88; 0,07) n=16	0,88 ± 0,07 n=10	0,799	0,85 ± 0,08 n=63	0,85 ± 0,10 (0,86; 0,11) n=48	0,467	0,387
WHR Männer (n=120/205)	0,99 ± 0,07 n=29	1,00 ± 0,07 n=22	0,446	0,98 ± 0,08 n=78	0,98 ± 0,07 n=62	0,357	0,548
Kalium (mmol/l)	3,5 ± 0,5	4,4 ± 0,4 n=45	0,000	3,7 ± 0,4	4,4 ± 0,4 (4,4; 0,4) n=158	0,000	0,842
HbA1c (%)	5,4 ± 0,6 (5,30; 0,63)	5,6 ± 0,5 n=45	0,000	5,4 ± 0,5 (5,3; 0,5) n=156	5,7 ± 0,8 (5,5; 0,6) n=155	0,000	0,756
HDL-Cholesterol (mg/dl)	58 ± 17 (58; 23) n=45	56 ± 15 (53; 27) n=44	0,127	60 ± 17 (59; 25)	56 ± 16 (53; 3) n=156	0,000	0,840
LDL-Cholesterol (mg/dl)	121 ± 33 n=45	119 ± 35 n=44	0,625	114 ± 33 n=158	109 ± 32 n=153	0,068	0,031
Triglyceride (mg/dl)	101 ± 50 (87; 74) n=45	130 ± 71 (119; 85) n=44	0,002	110 ± 84 (94; 64)	132 ± 105 (111; 72) n=157	0,000	0,835
Cholesterol (mg/dl)	196 ± 36 n=45	192 ± 48 (196; 45) n=44	0,828	192 ± 34	187 ± 35 n=157	0,121	0,431
GFR (ml/min)	78 ± 18	66 ± 17 n=45	0,000	87 ± 68 (79;	72 ± 17	0,000	0,075
PAC (ng/l)	203 ± 118 (165; 125)	273 ± 223 (227; 170) n=45	0,070	234 ± 266 (168; 139) n=158	209 ± 204 (158; 189) n=155	0,624	0,024
PRC (ng/l)	6,0 ± 5,4 (4,2; 5,1)	57 ± 145 (13; 34) n=45	0,000	6,4 ± 10,4 (3,2; 5,2) n=158	33 ± 57 (15; 29) n=155	0,000	0,354
ARR	55,3 ± 55,4 (38,9; 43,0)	28,3 ± 35,8 (17,1; 23,8) n=45	0,001	75,6 ± 110 (47,1; 59,9) n=158	19,1 ± 34,6 (12,1; 14,1) n=155	0,000	0,016
Cortisol nach DST (µg/dl)	3,9 ± 2,6 (3,0; 1,9)	-	-	1,2 ± 0,3 (1,2; 0,5)	-	-	-
Depression (%)	12 (26,1%)	12 (28,3%)	1,000	37 (23,3%)	42 (26,4%)	0,125	0,618
Angststörung (%)	6 (13,0%)	6 (13,0%)	1,000	8 (5,0%)	13 (8,2%)	0,063	0,248
Psychopharmaka (%)	7 (15,2%)	6 (13,0%)	1,000	8 (5,0%)	10 (6,3%)	0,754	0,114
SF-12 (physischer / psychischer subscore)	45,4 ± 11,6 (50,0; 17,0) / 46,4 ± 11,9 (52,0; 20,5) n=45	48,1 ± 10,0 (52,0; 12,0) / 51,8 ± 8,4 (55,0; 9,3) n=38	0,050 / 0,012	45,6 ± 9,5 (47,0; 14,0) / 48,5 ± 11,4 (53,0; 16,0) n=151	47,0 ± 9,9 (51,0; 16,0) / 49,3 ± 10,7 (54,0; 13,0) n=111	0,056 / 0,796	0,411 / 0,368
Angststörung (GAD-7)	5,5 ± 4,3 (5,0; 6,0) n=43	3,9 ± 2,9 (3,0; 4,5) n=37	0,001	5,2 ± 4,2 (4,0; 6,0) n=147	4,4 ± 4,3 (4,0; 5,0) n=116	0,021	0,976
Depression Score (PHQD)	7,4 ± 6,6 (6,0; 9,3) n=42	5,0 ± 5,0 (4,0; 5,0) n=37	0,001	6,8 ± 5,9 (5,0; 9,0) n=144	5,5 ± 5,4 (4,0; 6,0) n=116	0,018	0,821

Schwere Depression / Andere Depression / Panikstörung (PHQD)	3 (7,0%) / 4 (9,3%) / 2 (4,7%) n=43	2 (5,3%) / 1 (2,6%) / 0 n=38	1,000 / 0,375 / 0,500	9 (6,2%) / 17 (11,6%) / 3 (2,1%) n=146	7 (6,0%) / 4 (3,4%) / 1 (0,9%) n=116	1,000 / 0,065 / 0,500	1,000 / 1,000 / 1,000
Lateralisation (UAS/BAS/unbekannt)	18 (39,1%) / 19 (41,3%) / 9 (19,6%)	-	-	73 (45,9%) / 69 (43,4%) / 17 (10,7%)	-	-	-
Therapie (ADX/MRA/andere inkl. Keine Therapie)	-	10 (21,7%)/31 (67,4%) / 5 (10,9%)	-	-	56 (35,2%) /92 (57,9%) / 11 (6,9%)	-	-

Erläuterungen: ACS = autonome Cortisol-Kosekretion, no-ACS = keine Autonome Cortisol-Kosekretion, Baseline = Studieneinschluss, Follow-Up = Folgeuntersuchung nach 1,9±1,1 Jahre, WHR = waist-to-hip-ratio, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, PAC = Plasma Aldosteron Konzentration, PRC = Plasma Renin Konzentration, ARR = Aldosteron/Renin-Quotient, DST = Dexamethason-Hemmtest, GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder Scale, PHQ-D = Patient Health Questionnaire, SF-12 = 12-item Short-Form Health Survey, UAS = Unilaterale Aldosteron Sekretion, BAS = Bilaterale Aldosteron Sekretion, ADX = Adrenalektomie, MRA = Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist. Tabelle modifiziert nach Gendretzig P, Künzel HE, Adolf C, Handgriff L, Müller L, Holler F, Sturm L, Heinrich DA, Reincke M, Quinkler M. Autonomous Cortisol Secretion Influences Psychopathological Symptoms in Patients With Primary Aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2021 May 13;106(6):e2423-e2433. doi: 10.1210/clinem/dgab099. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2022 May 17;107(6):e2655. PMID: 33596311 (89).

3.4 Geschlechtsspezifische Analyse

Da das Geschlecht bekanntlich Einfluss auf die Prävalenz von allgemeiner Psychopathologie, Depressionen und Angststörungen haben kann (99), wurden Männer und Frauen nachfolgend getrennt voneinander betrachtet.

3.4.1 SF-12

Der SF-12 ergab bezüglich der QoL bei den Frauen zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung, dass die Werte im Therapieverlauf in Hinsicht auf die physische Komponente in der Gruppe mit ACS gestiegen waren ($p=0,023$). Die Gruppe ohne ACS zeigte keine signifikante positive Entwicklung ($p=0,087$) (dargestellt in Abbildung 4a der Publikation (89)). Gestiegene Werte signalisieren eine Verbesserung des Zustandes. Beide Gruppen zeigten eine erkennbare, aber nicht signifikante Verbesserung der psychischen Werte, wobei diese allerdings bei der Gruppe mit ACS eindeutig stärker ausgeprägt war (ACS: $42,8 \pm 13,4$ (baseline) versus $48,9 \pm 10,1$ (follow up); no-ACS: $47,1 \pm 10,6$ (baseline) versus $48,4 \pm 11,2$ (follow up)).

Bei den Männern konnte bei der Folgeuntersuchung eine signifikante Verbesserung der psychischen Komponente des SF-12 registriert werden ($p=0,027$). Physisch ließ sich keine Signifikanz nachweisen. Männer ohne ACS konnten sich weder psychisch noch physisch signifikant verbessern ($p=0,459$, $p=0,665$) (Abbildung 4b der Publikation (89)).

3.4.2 PHQ-D

Hinsichtlich des Auftretens von Depressionen beobachteten wir bei Frauen mit ACS im Verlauf einen signifikanten Rückgang der Werte und somit eine Verbesserung der Beeinträchtigung der Patientinnen ($12,3\pm 7,85$ (baseline) versus $7,29\pm 6,63$ (follow up); $p=0,011$). Diese Entwicklung war bei Frauen ohne ACS nicht ersichtlich ($p=0,117$) (dargestellt in Abbildung 2a der Publikation (89)). Zusätzlich fällt auf, dass Patientinnen mit ACS bei Diagnose signifikant häufiger unter Depressionen litten als diejenigen ohne ACS ($p=0,007$) (Abbildung 2a der Publikation (89)). Sie konnten sich bei der Folgeuntersuchung verbessern, aber auch hier nur Werte erreichen, die die Gruppe ohne ACS schon bei Diagnosestellung, sprich vor Therapie, aufwies. Ergänzend zu den Punktwerten des PHQ-D haben wir in Abbildung 2a der Publikation die Anzahl der Patientinnen unter Therapie mit Antidepressiva abgebildet. Die Anzahl der von einer ACS Betroffenen, die mit Antidepressiva behandelt wurden, war bei der Nachuntersuchung identisch zum Ausgangszeitpunkt. Unter den Patientinnen ohne ACS nahmen bei der Folgeuntersuchung mehr als verdoppelt so viele ein Antidepressivum ein als noch bei Studieneinschluss. Insgesamt war der prozentuale Anteil derjenigen, die Antidepressiva einnahmen bei den ACS-Frauen zu beiden Zeitpunkten tendenziell höher (21% bei baseline und follow up) als bei der nicht von ACS betroffenen Gruppe (5% bei baseline, 12% bei follow up); eine Signifikanz wurde aber nicht erreicht.

Die Ergebnisse der Männer (dargestellt in Abbildung 2b der Publikation (89)) glichen denen der Frauen in Hinblick auf eine signifikante Verbesserung der Prävalenz von auftretenden Depressionen beim Zeitpunkt der Folgeuntersuchung im Vergleich zum Studieneinschluss ($p=0,004$). Patienten ohne ACS zeigten diese Entwicklung ebenso wenig wie die Frauen ohne ACS. Männer ohne ACS nahmen zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung doppelt so häufig Antidepressiva ein wie bei Studieneinschluss (7% versus 3%). Eine Tendenz der grundsätzlich häufigeren Einnahme von Antidepressiva bei Patienten mit ACS zeigte sich in 14% der Fälle bei Studieneinschluss und bei 9% bei zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung.

3.4.3 GAD-7

Signifikante Unterschiede des Auftretens von Angststörungen konnten im Zeitvergleich bei den Frauen in der ACS- genauso wie in der Gruppe ohne ACS gefunden werden ($p=0,033$, $p=0,006$) (dargestellt in Abbildung 3a der Publikation (89)). Die Tendenz der Analyseergebnisse der PHQ-D-Daten in Bezug auf die Häufigkeit einer Antidepressiva-Therapie setzte sich bei der Betrachtung der GAD-7-Ergebnisse fort. Verzeichnet werden konnte eine Antidepressiva-Therapie in 5% der Patientinnen mit ACS bei Studieneinschluss versus 12% zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung. Frauen mit ACS lagen mit in je 15% der Fälle erforderlicher Antidepressiva-Therapie bei Studieneinschluss und Folgeuntersuchung prozentual noch höher.

Bei Männern konnten nur in der Kohorte mit ACS signifikant verbesserte Werte festgestellt werden ($p=0,02$). Es fällt auf, dass bei Männern ohne ACS eine Abnahme der Häufigkeit der festgestellten Angststörungen ausblieb, während die Anzahl derer, die Antidepressiva einnahmen (wie auch beim PHQ-D beobachtet), um mehr als das Dreifache zunahm (von 3% auf 10%) (dargestellt in Abbildung 3b der Publikation (89)). Währenddessen nahm die Anzahl in der Gruppe mit ACS von 14% auf 9% ab.

3.4.4 Unterschiede bezüglich der PA-Therapie (Adrenalektomie versus MRA-Therapie)

Es wurde eine Analyse bezüglich der Behandlungsform (ADX- versus MRA-Therapie) durchgeführt. Bei dieser zeigte sich, dass die Ergebnisse der Berechnungen und Auswertungen von SF-12, PHQ-D und SF-12 sich nicht unterschieden. Die spezifische Therapie mit ADX oder MRA ergab keine Unterschiede bei Frauen oder Männern. In Tabelle 7 sind die jeweiligen Fragebögen mit ihren Ergebnissen gegen die Therapieformen aufgetragen. Die Patienten mit ACS wurden in Frauen und Männer geteilt und nach Therapieform gruppiert. Nachfolgend wurden die Ergebnisse der Fragebögen abhängig von der Therapie getestet. Die p-Werte zeigen keine Signifikanz der Unterschiede. Ausgenommen ist allein der physische Subscore des SF-12 bei männlichen Patienten, hier ergaben sich schlechtere Werte bei mit ADX behandelten Patienten im Vergleich zu denjenigen, die Medikamente erhalten hatten ($42,4 \pm 12,1$ versus $52,1 \pm 5,5$; $p=0,03$).

Tabelle 7: Unterschiede in den Ergebnissen der Fragebögen in Abhängigkeit der Therapie des primären Hyperaldosteronismus (Adrenalektomie versus Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist-Therapie).

	ADX versus MRA	
	Frauen	Männer
SF-12 physisch	p = 0,944	p = 0,030
SF-12 psychisch	p = 0,392	p = 0,432
GAD-7	p = 0,312	p = 0,886
PHQ-D	p = 0,886	p = 0,512

Erläuterungen: ADX = Adrenalektomie, MRA = Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist, SF-12 = 12-item Short-Form Health Survey, GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder Scale, PHQ-D = Patient Health Questionnaire. Eigene Darstellung.

4 Diskussion

Es ist erwiesen, dass von primärem Hyperaldosteronismus betroffene Patienten unter diversen Komorbiditäten leiden. Dazu zählen kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Herzinsuffizienz oder Arrhythmien, sowie Nierenschäden, Vaskulopathien oder Dysregulationen im metabolischen Gleichgewicht, assoziiert mit erhöhter Mortalität und Morbidität (17-19,26,38-41).

Wir können die bisher größte Kohorte PA-Patienten präsentieren, bei der Lebensqualität, Depressionen und Angststörungen systematisch untersucht wurden. Wie bereits existierende wissenschaftliche Erkenntnisse zeigten (61-63,65), konnten wir weiter belegen, dass sich nach bzw. unter Therapie eine deutliche Verbesserung der auftretenden psychischen Komorbiditäten einstellt. In unserer Studie wurden erstmals die psychopathologischen Komorbiditäten von Patienten mit und ohne autonomer Cortisol-Kosekretion (ACS) betrachtet. Dies ist insofern wichtig, da ein Cortisolexzess, wie bei Patienten mit Cushing-Syndrom, bekanntermaßen die Lebensqualität verschlechtert.

Verbesserungen in den drei genannten Kategorien (QoL, Depression, Angststörung) waren nach Therapie bei PA-Patienten mit ACS deutlicher als bei PA-Patienten ohne ACS. Dies spricht dafür, dass eine ACS ein Einflussfaktor auf die psychische Gesundheit und Lebensqualität sein könnte. Damit kongruiert die sich festigende Tendenz, ACS als einen wichtigen Subtyp unter den PA-Patienten zu klassifizieren.

Weiterhin ist es uns gelungen, einen Geschlechterunterschied bei den Betroffenen aufzuzeigen.

4.1 QoL

Immer mehr wird die individuelle Lebensqualität von Patienten im Gesundheitswesen Bestandteil des Therapiemanagements. Diverse Studien haben es sich bereits zur Aufgabe gemacht, diese Zusammenhänge genauer zu untersuchen (52,54-57,66). Die QoL im Sinne von individuellem Gesundheits- und Krankheitsempfinden kann von verschiedenen mentalen oder physischen Komponenten beeinflusst sein. Teilaspekte wie Alltagsbewältigung, Schmerzvorkommnisse oder soziale Teilhabe sind zu beachten. Die Arbeitsgruppe von Künzel *et al.* konnte in der Vergangenheit eine im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung signifikant reduzierte QoL bei Patienten mit PA nachweisen (63), ebenso wie eine australische Studie von Sukor *et al.* (61). Beide

berichteten von einer Verbesserung des psychischen Zustands der Patienten nach PA-Behandlung (61,63). Diese Forschungsergebnisse gehen einher mit den Erkenntnissen unserer Studie, die statuiert, dass die adäquate Therapie des primären Hyperaldosteronismus zu einer wesentlichen Verbesserung der QoL der PA-Patienten führt, die sich vermehrt mit psychopathologischer Symptomatik bei Diagnose vorstellen. In der Querschnittsstudie Studie von Künzel *et al.* (63) wurden ebenfalls der Einfluss des Geschlechts und des gewählten Therapiemodus analysiert, allerdings mit einer kleineren Kohorte als der, die bei uns rekrutiert werden konnte. Bei den Männern konnten keine Unterschiede beim Vergleich zwischen ADX und MRA festgestellt werden; beschrieben wurden schlechtere Werte bei mit MRA behandelten Frauen in der physischen Kategorie (63). Wir konnten ebenfalls schlechtere Werte bei den Patientinnen beobachten, allerdings in der psychischen Kategorie der MRA-behandelten Frauen (MRA $46,3 \pm 11,0$ versus ADX $5,5 \pm 8,16$; $p = 0,002$). Bei der geschlechtsunabhängigen Gegenüberstellung der QoL je nach Therapieform konnte Künzel *et al.* keine signifikanten Unterschiede nachweisen (63).

Velema *et al.* untersuchten anhand der Fragebögen SF-36 und EQ-5D eine polnische und niederländische Kohorte (65), die mit 184 Patienten ebenfalls deutlich kleiner war als unsere. Die Ergebnisse entsprachen unseren Beobachtungen und denen von Künzel (63) und Sukor (61): PA-Patienten erreichten bei Diagnosestellung schlechtere Fragebogenwerte als die Normalbevölkerung, besonders betont bei den Frauen (65), die Therapie führte zu signifikanten Verbesserungen. Wie bei Künzel (63), hoben sich hinsichtlich Therapie-Modus auch in der Studie von Velema die adrenaletomierten Patienten mit einer effizienteren Verbesserung als bei den mit MRA-Behandelten hervor (65). Die ADX-Gruppe erreichte nach Therapie der Normalbevölkerung entsprechende Werte (65).

Wir konnten mit Blick auf unsere Forschungshypothese ein signifikantes Ansprechen der Frauen mit ACS auf die Therapie des PA mit einer Verbesserung der physischen Komponente der QoL feststellen, während die Männer mit ACS sich im mentalen Bereich signifikant verbesserten. Dies spricht für einen relevanten Unterschied zwischen den Geschlechtern der von ACS betroffenen PA-Patienten.

Unsere Arbeit deutet darauf hin, dass die bisher in Zusammenhang mit ACS noch nicht untersuchte psychische Beeinträchtigung, mit in der Konsequenz abnehmender Lebensqualität, bei ACS-positiven PA-Patienten eine relevante Symptomkonstellation darstellt. Diese entwickelte sich in unseren Beobachtungen im Therapieverlauf in

psychischer sowie physischer Kategorie signifikant zum Positiven, während die nicht von ACS betroffene Gruppe sich mental nicht signifikant verbesserte. Dies sollte erkannt werden, um ein umfassendes Behandlungspotential, das die Lebensqualität der Patienten berücksichtigt und wiederherstellt, auszuschöpfen. Durch entsprechende Therapien der Psychopathologien könnte so eine optimale Patientenversorgung, die auch psychotherapeutische- oder pharmazeutische miteinbeziehen könnte, angestrebt werden.

Es gibt verschiedene Erklärungsansätze für die Ursache der verschlechterten QoL bei PA. Dafür müssen unter anderem die beschriebenen Nebenwirkungen des Hyperaldosteronismus beachtet werden, die offensichtlich dazu führen, dass der Krankheitszustand der Patienten die Lebensqualität dieser beeinträchtigt.

Zu beachten sind beispielsweise therapierefraktäre Hypertonie und mögliche Nebenwirkungen von Antihypertensiva (61). Bekannt sind hier unter den üblichen Wirkstoffklassen Hypotension, Schwindel, Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden und Schwankungen im Kaliumhaushalt.

Als mögliche Ätiologie wird auch die Hypokaliämie, entstehend durch die vermehrte Rückresorption von Natrium in den Sammelrohren der Niere und die daraus reflektorisch vermehrte Ausscheidung von Kalium, diskutiert. Dies kann zu verschiedensten Nebenwirkungen wie Muskelschwäche oder -krämpfen, Parästhesien, Palpitationen, Obstipation, Polyurie oder Nykturie führen. Diese Beschwerden können auch zu einer deutlichen Einschränkung der QoL führen.

Die diskutierten Unterschiede der QoL je nach Therapieansatz (ADX versus MRA) könnten mit einer nicht ganz suffizienten Blockade der Mineralokortikoid-Rezeptoren (MR) bei den mit MRA behandelten Patienten in Zusammenhang stehen (65). In diesem Fall wäre der weiter bestehende zu hohe Aldosteron-Wert mit seinen erläuterten Auswirkungen und Komorbiditäten die Ursache für die weiterhin verschlechterte QoL, da diese sich ebenfalls auf den allgemeinen Gesundheitszustand und somit auch das Wohlbefinden des Patienten auswirken. Auch die möglicherweise durch medikamentöse Therapien hervorgerufenen Nebenwirkungen dürfen nicht unbeachtet bleiben. Mit MRA behandelte Patienten, die weiterhin eine antihypertensive Medikation benötigen, können unter Nebenwirkungen dieser Therapie leiden, die bei mit ADX behandelten Patienten durch die behobene Ursache des Hypertonus nicht mehr notwendig sind. Besonders das bei PA am häufigsten eingesetzte Spironolacton ist durch ein ungünstiges

Nebenwirkungsprofil gekennzeichnet. Gynäkomastie, Beeinträchtigungen in der Libido, Erektionsstörungen bei Männern ebenso wie Zyklusstörungen, Gewichtszunahme, Libido-Veränderungen und Brustspannen bei Frauen sind durchaus auftretende Beeinträchtigungen.

Studien haben weiterhin gezeigt, dass die Blockade des MR zu kognitiven Störungen wie Konzentrationsfähigkeits- und Gedächtnisstörungen führen können (100). Allerdings ist nicht ausgeschlossen, dass bei bestehendem Mineralokortikoid-Überschuss die Blockade der sonst überstimulierten Rezeptoren einen positiven Gesamteffekt auf die Kognition haben.

Dass Cortisol als Glukokortikoid, das am im Gehirn ungeschützten Mineralokortikoid-Rezeptor angreifen kann, einen relevanten Effekt auf die Lebensqualität hat, lässt sich bei vom Cushing-Syndrom betroffenen Patienten eindrücklich zeigen. Diese leiden unter einer massiv verschlechterten Lebensqualität (85), die im Unterschied zu PA-Patienten auch nach an biochemischen Parametern definierter Langzeitremission weiter besteht (86). Die von uns beobachteten Patienten mit ACS zeigten Cortisol-Werte im Sinne eines subklinischen Cushing-Syndroms, diese entsprachen aber nicht den Dimensionen eines manifesten Cushing-Syndroms. Ihre QoL besserte sich im Gegensatz zu der der Cushing Patienten mit und nach Therapie signifikant. Dies deutet darauf hin, dass die Höhe und Dauer des bestehenden Cortisol-Exzesses eine Rolle für die QoL der Patienten spielen könnte.

4.2 Angststörung

Anhand von den von uns mittels GAD-7 Fragebogen erhobenen Daten zur Prävalenz der Angststörung bei PA-Patienten konnten wir zeigen, dass PA bei den eingeschlossenen Patienten zu mehr Angstzuständen führte, als in der Normalbevölkerung üblich sind. Im Verlauf zeigten sich therapieunabhängig signifikante Besserungen. Einhergehend mit den schlechteren Ergebnissen der QoL bei mit MRA behandelten Patienten war auch in Bezug auf Angststörungen ein schlechterer Zustand bei dieser Behandlungsweise zu sehen; nach Adrenalectomie zeigten die Patienten einen besseren Verlauf ($p = 0,017$). Dies konvergiert mit den oben angestellten Hypothesen, die die möglichen negativen Nebenwirkungen einer MR-Blockade mit Spironolacton thematisieren.

Apostolopoulou *et al.* (62) untersuchten in der bisher einzigen anderen Querschnittsstudie dieser Art das Auftreten von Angststörungen bei PA-Patienten. Sie

fanden keinen Unterschied in Bezug auf den durchgeführten Therapiemodus. Es zeigte sich auch, dass sich Patienten nach Behandlung zwar verbesserten, aber die erhobenen Werte noch immer schlechter waren als die der Normalbevölkerung (62). Unsere Patienten in der Gruppe ohne ACS zeigten diese Konstellation ebenfalls: bei der Folgeuntersuchung (follow-up) lag der Wert der Gruppe mit ACS mit einem Mittelwert von 2,9 knapp oberhalb dessen der Deutschen Normalbevölkerung (MD = 2,95, SD = 3,41) (95).

Hypothesen bezüglich dieser Observationen könnten ebenfalls bei der übermäßigen Aldosteron-Produktion ansetzen. In Rattenmodellen konnte nachgewiesen werden, dass ein Hyperaldosteronismus zu mehr ängstlichen Verhaltensweisen führte (101), während in einem anderen Experiment aus der MR-Blockade eine Angstreduktion resultierte (102). Der Mineralokortikoid-Rezeptor scheint folglich eine markante Bedeutung für die psychische Gesundheit und eine regelrechte Hirnaktivität und Emotionsverarbeitung und -generierung zu spielen, da der MR im Gehirn nicht durch die 11beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase geschützt- und daher primär durch Cortisol besetzt ist (103).

4.3 Depression

Patienten mit PA litten unseren Analysen zufolge eher unter Depressionen als die Referenzbevölkerung in Deutschland (mittlerer Wert der Frauen = 3,1; mittlerer Wert der Männer = 2,7) (104), was sich mit Behandlung der Erkrankung zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung deutlich verbesserte. Von einem Mittelwert von 6.9 ± 6.0 bei Studieneinschluss verbesserten sich die Werte auf 5.6 ± 5.6 zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung, was deutlich näher an der 5-Punkte-Grenze der Kategorie „Leichte Depression“ des PHQ-D liegt (Tabelle 5).

Unterschiede in Zusammenhang mit der Therapieart (ADX versus MRA) konnten wir nicht feststellen. Auch bezüglich Depressionen bei PA war die Arbeitsgruppe von Apostolopoulou *et al.* die Einzige, die sich mit Forschungsfragen zur Psychopathologie bei PA beschäftigte (62). Es ergab sich hier ebenfalls ein Bild von vermehrter Depressivität in Verbindung mit PA als bei der Vergleichsgruppe der Normalbevölkerung. Bestätigend sind die Ergebnisse bezüglich der Therapieoptionen, die auch hier keine Differenzen aufwiesen (62). Ähnlich den Erkenntnissen zur Angststörung zeigte sich in unseren Subanalysen zur Depression, dass die Positiventwicklung bei der Gruppe mit ACS deutlicher hervortrat als bei den Patienten ohne ACS. Besonders eindrücklich wird

dies bei den männlichen Patienten ohne ACS, die als Gegenbeispiel der positiven Entwicklung der Gruppe mit ACS unverändert schlechte Werte bei der Folgeuntersuchung erreichten.

Es wurde berichtet, dass bei der Entstehung von Depressionen pathologisch erhöhte Cortisol-Konzentration, verursacht durch eine nicht adäquat abgestimmte Stimulation und Hemmung der HPA-Achse, zu folgenschweren Ungleichgewichten führen und so ein Kausalzusammenhang entstehen kann (105). Ähnlich beobachtet wurde der Mechanismus der Pathogenese der Angststörung bei zu hohen Aldosteronkonzentrationen, was mit schlechteren Verläufen der Depression einherging (106,107). Otte *et al.* zeigte andererseits, dass in Kombination mit dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer Escitalopram, eine vermehrte Aktivierung der MR zu einem besseren Behandlungserfolg der Depression führte (108).

Auch unsere Studie ergab interessanterweise ein besseres Ansprechen der Gruppe mit ACS auf eine Therapie mit Psychopharmaka als bei nicht von subklinisch erhöhten Cushing-Parametern betroffenen männlichen PA-Patienten. Dies könnte zu der Annahme führen, Cortisol wirke auf neurologischer Ebene geschlechtsspezifisch an Mineralo- und Glukokortikoidrezeptoren im Gehirn. Assoziiert mit mehr depressiven Symptomen bei weiblichen Patientinnen resultiert hieraus allerdings auch ein verbessertes Ansprechen dieser auf entsprechende antidepressive Therapien. Dieser Zusammenhang sollte in nachfolgenden Studien untersucht werden.

4.4 Geschlechtsunterschiede

Nach eingehenden Analysen der PA-Patienten mit- und ohne ACS in der gesamten Kohorte führten wir Subgruppenanalysen getrennt nach Geschlecht durch. Die Intention war es, zu untersuchen, ob Unterschiede in der Psychopathologie bei ACS zwischen weiblichen und männlichen Patienten bestehen, was sich bestätigte. Offenbar könnte das Geschlecht Einfluss auf die Wirkungen von Aldosteron und Cortisol haben. Signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen bestanden in allen drei verwendeten Fragebögen, PHQ-D, GAD-7 und SF-12.

Frauen zeigten die schlechtesten Werte in Bezug auf Depression und Angststörung; in der Analyse zur Depression mit signifikantem Unterschied zu Frauen ohne ACS. Der physische Score beim SF-12 (QoL) verbesserte sich nach Therapie nur bei den Frauen signifikant, der psychische Score hingegen nur bei den Männern. Dies könnte auf

Unterschiede in der Art und Weise der Krankheitsentstehung psychischer Symptomkonstellationen zwischen den Geschlechtern hinweisen. In Mausmodellen wurden passend zu dieser Annahme Unterschiede in der Art und Weise wie Glukokortikoide den entsprechenden Rezeptor aktivieren, gefunden (109). Das Angstgedächtnis unterschied sich hinsichtlich des Geschlechts: weibliche Mäuse waren nach durchgeführter Angstkonditionierung, im Gegensatz zu den Männlichen, nach 2 Tagen nicht in der Lage, sich einer Angstreaktion zu entziehen. Sie konnte außerdem nicht mehr zwischen einem Hinweis auf einen möglicherweise eintretenden Reiz und einem tatsächlichen Reiz zu unterscheiden (109). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen, zeigten unsere Patienten mit ACS unabhängig vom Geschlecht weniger Depressionen und Angststörungen bei der Folgeuntersuchung als noch bei Studieneinschluss, was bei Patienten ohne ACS nicht zu beobachten war. Außer bei depressiven Frauen mit ACS, die auch nach Therapie noch über dem für Depression definierten Grenzwert für lagen, reduzierten sich Depressionen und Angststörungen in den Gruppen mit ACS signifikant (Abbildung 2a, 2b, 3a, 3b der Publikation (89)).

Wir erhoben weiterhin Daten bezüglich der eingenommenen Psychopharmaka als Marker für den psychischen Zustand der eingeschlossenen Patienten, um auch diejenigen zu erfassen, die sich aufgrund von gut eingestellter Therapie bei der Untersuchung in stabilem und unauffälligem Zustand befanden. Patienten mit ACS nahmen unseren Daten zufolge unabhängig vom Geschlecht mehr Psychopharmaka ein als die Gruppe ohne ACS (ebenfalls Frauen wie Männer). Grund hierfür könnte sein, dass die Betroffenen bereits vor Behandlung des PA durch Hyperaldosteronismus und die gegebenenfalls vorhandene ACS in einem schlechten psychischen Zustand waren und daher schon vor Behandlung des PA an sich mit einer Behandlung der psychischen Symptomatik begannen, beispielsweise mit Antidepressiva.

Bei Patienten ohne ACS konnten wir einen Anstieg der verordneten Psychopharmaka in Kombination mit Beginn der PA-Behandlung beobachten, was möglicherweise mit der erst im Rahmen der PA-Diagnostik erfolgten Untersuchung der Psyche der Patienten in Verbindung stehen könnte. Im Vergleich mit den Patienten mit ACS liegen dennoch sämtliche erfasste Mengenangaben zu eingenommenen Psychopharmaka auf höheren Niveaus, mit Ausnahme der Männer ohne ACS beim GAD-7 bei follow-up (Fig. 2a, 2b, 3a, 3b der Publikation (89)).

Es ist davon auszugehen, dass die Therapie der psychischen Beschwerden der Patienten mit ACS bereits zu einer Linderung der Beschwerden geführt hat. Somit ist es

wahrscheinlich, dass es den Betroffenen bedeutend schlechter gegangen wäre, hätten die Patienten mit ACS keine medikamentöse Therapie bekommen. Folglich wäre der Unterschied zwischen ACS und no-ACS mit hoher Wahrscheinlichkeit extremer ausgefallen.

In Bezug auf Depression und Angststörung verdreifachte sich die Menge der Patienten mit Psychopharmaka-Therapie zwischen baseline und follow-up bei den Frauen der nicht-ACS Gruppe. Im Unterschied dazu bleibt die Anzahl derer in der ACS-Gruppe von baseline zu follow-up auf konstantem Niveau. Dies kann einerseits ein Hinweis sein, dass ein bestehendes ACS eine ätiologisch andersartige Psychopathologie mit sich bringt als ein PA ohne ACS und sich so nach Behandlung des ACS auch die psychiatrischen Komponenten stabilisieren oder verbessern (ohne, dass additiv eine medikamentöse Psychotherapie durchgeführt wird).

Gleichzeitig kann eine andere Schlussfolgerung sein, dass die beobachtete, mit der Therapie des PA einhergehende, positive Entwicklung der psychischen Problematiken der Frauen ohne ACS durch die Pharmakotherapie stärker eintritt, als sie es natürlicherweise tun würde.

Auch zu bedenken ist, dass durch das genauere Augenmerk, das durch einen Einschluss ins Conn-Register auf den allgemeinen und somit auch psychischen Zustand der Patienten gelegt wird, Psychopathologien wie Depressionen oder Angststörungen erst erkannt wurden und so eine Therapie eingeleitet wurde.

Interessanterweise ist bei den männlichen Patienten mit ACS bei der Folgeuntersuchung eine sinkende Zahl an verschriebenen Psychopharmaka zu sehen, während die Anzahl in der Gruppe ohne ACS sogar steigt. Diese Konstellation der Verbesserung der psychischen Gesundheit mit Behandlung des PA bei ACS könnte anzeigen, dass der psychische Zustand nicht mehr so oft behandlungsbedürftig war. Ein anderer Grund könnte sein, dass Männer durch gesellschaftliche Konventionen und traditionelle Rollenbilder bedingt, noch immer ungern psychiatrische Erkrankungen akzeptieren oder diese mit Psychopharmaka behandeln lassen wollen (110). Auch aus diesem Grund könnte die Anzahl derer, die Psychopharmaka nahmen, zurück gegangen sein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere Arbeit auch unter Berücksichtigung der Rolle von Psychopharmaka ein Bild von ernstzunehmenden psychologischen Problemen durch ACS bei Studieneinschluss entsteht. Die Ursache der Positiventwicklung der psychopathologischen Situation basiert nicht auf der Einnahme von Psychopharmaka, sondern auf der Therapie des PA. Patienten ohne ACS erfahren durch die Therapie des

PA eine geringere Verbesserung, was für einen beträchtlichen Einfluss des ACS auf die Psychopathologie der Patienten hinweisen könnte.

4.5 Schwächen der Untersuchung

Als Schwäche ist vor allem die nicht wiederholt durchgeführte Cushing-Diagnostik im Rahmen der Folgeuntersuchung zu sehen. Dies hätte eindeutiger zu einer sicheren Bestätigung eines ACS beitragen können. Zusätzlich hätte ein Zusammenhang des verbesserten psychologischen Gesundheitszustands der Patienten bei der Folgeuntersuchung mit einem möglicherweise stattgefundenen Rückgang der ACS untersucht werden können.

In Bezug auf die Untersuchung der Psyche der Patienten ist zu erwähnen, dass eine erhöhte Aufmerksamkeit durch die genannten Screening-Abläufe zu mehr aufgedeckten Diagnosen geführt haben könnte, als sie im allgemeinen diagnostischen Algorithmus außerhalb der Studienteilnahme aufgefallen wären.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Einnahme oder Nicht-Einnahme von Psychopharmaka das entstandene Bild der Psychopathologie, die wir beobachtet haben, beeinflusst haben. Patienten, die nicht angegeben haben, dass sie die Psyche beeinflussende Medikamente einnehmen, würden dann gesund erscheinen, obwohl in Wahrheit eine Beeinträchtigung der psychischen Gesundheit vorläge.

Die Psyche bleibt eine schwer mess- und beurteilbare Gesundheitskomponente der Medizin. Anhand von evaluierten und erprobten Fragebögen wird versucht wird, möglichst gut eine diagnostische Einschätzung abzugeben. Dennoch muss bedacht werden, dass diese Fragebögen immer nur einen Ausschnitt des Patientenzustands widerspiegeln können. Es ist möglich, dass es Patienten besser oder schlechter ging als von uns eingeschätzt, weil bestimmte Komponenten nicht durch die gestellten Fragen der Fragebögen abgedeckt wurden. Auch ist nicht validierbar, wie die Patienten bestimmte Fragen interpretieren. Es kann nicht garantiert werden, dass verschiedene Patienten exakt gleich formulierte Fragen anders auffassen als andere und diese daher anders beantworten.

Eine weitere Einschränkung dieser Untersuchung ist, dass wir mögliche weitere Faktoren, die die Lebensqualität und Depression beeinflussen können, nicht untersucht haben.

5 Schlussfolgerungen

Das Krankheitsbild des primären Hyperaldosteronismus ist durch die Identifizierung als häufigste Ursache der sekundären Hypertonie in den Fokus der Wissenschaft gerückt. Vor allem in der Endokrinologie ist die Aufmerksamkeit beträchtlich gewachsen. Es sollte sich zur Aufgabe gemacht werden, dieses Wissen auch in anderen Fachkreisen stärker zu verankern. Ziel sollte es sein, Ärzten vor allem im hausärztlichen Versorgungsspektrum die Bedeutung des PA-Screenings zu vermitteln. Dies ist wichtig, da die meisten Patienten primär durch Hausärzte behandelt werden. Idealerweise sollte hier ein Bedarf der Anbindung an eine endokrinologische Facharztpraxis auffallen und eine Vorstellung angeraten und in die Wege geleitet werden. Beispielsweise könnte es interdisziplinäre Kongresse geben, bei denen Hausärzte auf endokrinologische Ursachen der Hypertonie hingewiesen werden oder Informationsbroschüren der DGE (Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie) zur Verfügung gestellt werden, die für die Thematik sensibilisieren.

Die autonome Cortisol-Kosekretion ist ein noch recht neues Feld in der PA-Forschung. Erst kürzlich entdeckt und kleine Patientenkohorten betreffend, wurde die ACS bisher eher wenig exploriert wurde. Es wäre erstrebenswert, dies durch vertiefende Forschung und weitere Studien auszubauen, wie die Relevanz unserer Ergebnisse und anderer Studien zeigen. Dass ein Hypercortisolismus diverse ernsthafte Auswirkungen hat, ist erwiesen. Hypertonie, Stammfettsucht, Osteoporose, Muskelschwäche, ein dysregulierter Glukosestoffwechsel, Hautveränderungen wie Striae oder Wundheilungsstörungen und psychische Veränderungen wie Dysphorie oder Depressionen sind durch das Cushing-Syndrom gut bekannt (111). Es gilt nun, weiter zu erforschen, ob die Nebenwirkungen des PA mit diesen Prozessen einhergehen, durch sie hervorgerufen werden oder sich durch sie verstärken. Konkret stellt sich die Frage einer therapeutischen Konsequenz in dieser Sache: Sollte beispielsweise weiter primär der PA behandelt werden und so auf die damit einhergehende Verbesserung der psychologischen Gesundheit der Patienten gesetzt werden? Oder sollte alternativ eine medikamentöse Senkung der Cortisol-Werte in Erwägung gezogen werden oder aber die Verwendung von Psychopharmaka zur direkten Bekämpfung der psychischen Symptome vorgezogen werden?

Die Zusammenhänge von ACS und Psyche sind zukünftig nicht außer Acht zu lassen. Cortisol als „Stresshormon“ zusammen mit den erwähnten negativen Auswirkungen einer

übermäßigen Sekretion ergeben zweifelsohne eine Forschungsindikation. Unsere Ergebnisse sprechen für eine stärkere Beeinträchtigung der psychischen Gesundheit von Patienten mit PA und ACS. Im Sinne einer verbesserten Patientenversorgung sollte dies näher untersucht werden. Interessant wären Untersuchungen oder Modellrechnungen, die den Einfluss von Psychopharmaka beachten und ausmustern könnten. Aus ethischen Gründen kann man diese selbstverständlich nicht einfach absetzen.

Der von uns beobachtete Geschlechtsunterschied in der Lebensqualität zwischen Männern und Frauen zeigt eine möglicherweise erforderliche Sensibilität für das Geschlecht bei der Behandlung und im Management der betroffenen Patienten auf.

In einer immer moderner werdenden Medizin und einem stattfindenden Paradigmenwechsel von einer paternalistisch geprägten Arztrolle hin zur Praxis des shared-decision-making mit gleichberechtigtem Arzt und Patienten bergen psychische Gesundheit und Lebensqualität ein großes Potential für verbesserte Therapieverläufe und -ergebnisse. Anhand dieser kann der Behandlungserfolg besser abgeschätzt werden. Die Patienten werden aktiver in Entscheidungsprozesse einbezogen und haben mehr Einfluss auf den Verlauf ihrer Behandlung. Beispielsweise indem sie mehr zum eigenen Wohlbefinden befragt werden und niederschwelliger Beschwerden oder nicht funktionierende Strategien angesprochen werden können. Es kann auf Augenhöhe eine Lösung gefunden werden, die das bestmögliche Ergebnis für Patient und Arzt darstellen und die Lebensqualität erhalten. Biomedizinisch ausgereifte Therapieoptionen können so eine bessere Entscheidungsfindung ermöglichen, indem der Patient mit seinen Vorstellungen und Anliegen mit in den Behandlungsablauf integriert wird.

Literaturverzeichnis

1. Conn JW. Part I. Painting background. Part II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome, 1954. *J Lab Clin Med.* 1990;116(2):253-267.
2. Heinrich DA, Adolf C, Rump LC, Quack I, Quinkler M, Hahner S, Januszewicz A, Seufert J, Willenberg HS, Nirschl N, Sturm L, Beuschlein F, Reincke M. Primary aldosteronism: key characteristics at diagnosis: a trend toward milder forms. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(6):605-611.
3. Benchetrit S, Bernheim J, Podjarny E. Normokalemic hyperaldosteronism in patients with resistant hypertension. *Isr Med Assoc J.* 2002;4(1):17-20.
4. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF, Jr. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-1916.
5. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, Gabetti L, Mengozzi G, Williams TA, Rabbia F, Veglio F, Mulatero P. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(14):1811-1820.
6. Hannemann A, Wallaschofski H. Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies--a review of the current literature. *Horm Metab Res.* 2012;44(3):157-162.
7. Gordon RD, Ziesak MD, Tunny TJ, Stowasser M, Klemm SA. Evidence that primary aldosteronism may not be uncommon: 12% incidence among antihypertensive drug trial volunteers. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1993;20(5):296-298.
8. Käyser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ, van der Wilt GJ, Carel Bakx J, van der Wel MC, Hermus AR, Lenders JW, Deinum J. Study Heterogeneity and Estimation of Prevalence of Primary Aldosteronism: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2826-2835.
9. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF, Jr. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1045-1050.
10. Scholl UI. [Hyperaldosteronism]. *Internist (Berl).* 2021;62(3):245-251.
11. Knochel JP, White MG. The role of aldosterone in renal physiology. *Arch Intern Med.* 1973;131(6):876-884.

12. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med.* 2019;33(2):363-382.
13. Burrello J, Monticone S, Tetti M, Rossato D, Versace K, Castellano I, Williams TA, Veglio F, Mulatero P. Subtype Diagnosis of Primary Aldosteronism: Approach to Different Clinical Scenarios. *Horm Metab Res.* 2015;47(13):959-966.
14. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, Group ESD. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal.* 2018;39(33):3021-3104.
15. Lim S. Approach to hypokalemia. *Acta Med Indones.* 2007;39(1):56-64.
16. Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM. CLINICAL CHARACTERISTICS OF PRIMARY ALDOSTERONISM FROM AN ANALYSIS OF 145 CASES. *Am J Surg.* 1964;107:159-172.
17. 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.
18. Born-Frontsberg E, Reincke M, Rump LC, Hahner S, Diederich S, Lorenz R, Allolio B, Seufert J, Schirpenbach C, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Endres S, Quinkler M. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1125-1130.
19. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, Mulatero P. 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.
20. Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, Sechi LA. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med.* 2008;168(1):80-85.
21. 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):1243-1248.
22. Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, Canali C, Graniero GR, Palatini P, Pessina AC. Changes in left ventricular anatomy and function in

- hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension*. 1996;27(5):1039-1045.
23. Suzuki T, Abe H, Nagata S, Saitoh F, Iwata S, Ashizawa A, Kuramochi M, Omae T. Left ventricular structural characteristics in unilateral renovascular hypertension and primary aldosteronism. *Am J Cardiol*. 1988;62(17):1224-1227.
 24. Catena C, Colussi G, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A, Gianfagna P, Sechi LA. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension*. 2007;50(5):911-918.
 25. Shigematsu Y, Hamada M, Okayama H, Hara Y, Hayashi Y, Kodama K, Kohara K, Hiwada K. Left ventricular hypertrophy precedes other target-organ damage in primary aldosteronism. *Hypertension*. 1997;29(3):723-727.
 26. Hall CE, Hall O. HYPERTENSION AND HYPERSALIMENTATION. I. ALDOSTERONE HYPERTENSION. *Lab Invest*. 1965;14:285-294.
 27. Rizzoni D, Paiardi S, Rodella L, Porteri E, De Ciuceis C, Rezzani R, Boari GE, Zani F, Miclini M, Tiberio GA, Giulini SM, Rosei CA, Bianchi R, Rosei EA. Changes in extracellular matrix in subcutaneous small resistance arteries of patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2638-2642.
 28. Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrák O, Strauch B, Widimský J, Jr. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *J Hypertens*. 2007;25(7):1451-1457.
 29. Bernini G, Galetta F, Franzoni F, Bardini M, Taurino C, Bernardini M, Ghiadoni L, Bernini M, Santoro G, Salvetti A. Arterial stiffness, intima-media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2008;26(12):2399-2405.
 30. Mennuni S, Rubattu S, Pierelli G, Tocci G, Fofi C, Volpe M. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *J Hum Hypertens*. 2014;28(2):74-79.
 31. Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int*. 2004;66(1):1-9.
 32. Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest*. 1996;98(4):1063-1068.
 33. Sechi LA, Novello M, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi GL, Catena C. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *Jama*. 2006;295(22):2638-2645.
 34. Reincke M, Rump LC, Quinkler M, Hahner S, Diederich S, Lorenz R, Seufert J, Schirpenbach C, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Meisinger C, Holle R, Endres S. Risk factors associated with a low glomerular

- filtration rate in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):869-875.
35. Danforth DN, Jr., Orlando MM, Bartter FC, Javadpour N. Renal changes in primary aldosteronism. *J Urol.* 1977;117(2):140-144.
 36. Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, Sechi LA. Relationships of plasma renin levels with renal function in patients with primary aldosteronism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(4):722-731.
 37. Nishimura M, Uzu T, Fujii T, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(2):261-266.
 38. Colussi G, Catena C, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A, Sechi LA. Insulin resistance and hyperinsulinemia are related to plasma aldosterone levels in hypertensive patients. *Diabetes Care.* 2007;30(9):2349-2354.
 39. Fischer E, Adolf C, Pallauf A, Then C, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Seissler J, Reincke M. Aldosterone excess impairs first phase insulin secretion in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2513-2520.
 40. Gerards J, Heinrich DA, Adolf C, Meisinger C, Rathmann W, Sturm L, Nirschl N, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Thorand B, Peters A, Reincke M, Roden M, Quinkler M. Impaired Glucose Metabolism in Primary Aldosteronism Is Associated With Cortisol Cosecretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(8):3192-3202.
 41. Akehi Y, Yanase T, Motonaga R, Umakoshi H, Tsuiki M, Takeda Y, Yoneda T, Kurihara I, Itoh H, Katabami T, Ichijo T, Wada N, Shibayama Y, Yoshimoto T, Ashida K, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Inagaki N, Takahashi K, Fujita M, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, Shibata H, Kamemura K, Otsuki M, Fujii Y, Yamamoto K, Ogo A, Okamura S, Miyauchi S, Fukuoka T, Izawa S, Hashimoto S, Yamada M, Yoshikawa Y, Kai T, Suzuki T, Kawamura T, Naruse M. High Prevalence of Diabetes in Patients With Primary Aldosteronism (PA) Associated With Subclinical Hypercortisolism and Prediabetes More Prevalent in Bilateral Than Unilateral PA: A Large, Multicenter Cohort Study in Japan. *Diabetes Care.* 2019;42(5):938-945.
 42. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26 Suppl 1:S5-20.
 43. Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della Mea P, Ermani M, Rabbia F, Federspil G, Mulatero P. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):454-459.
 44. Catena C, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi G, Novello M, Favret G, Melis A, Cavarape A, Sechi LA. Insulin sensitivity in patients

- with primary aldosteronism: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3457-3463.
45. Hanslik G, Wallaschofski H, Dietz A, Riester A, Reincke M, Allolio B, Lang K, Quack I, Rump LC, Willenberg HS, Beuschlein F, Quinkler M, Hannemann A. 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):665-675.
 46. Reincke M, Meisinger C, Holle R, Quinkler M, Hahner S, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Seissler J, Endres S. Is primary aldosteronism associated with diabetes mellitus? Results of the German Conn's Registry. *Horm Metab Res.* 2010;42(6):435-439.
 47. Dick SM, Queiroz M, Bernardi BL, Dall'Agnol A, Brondani LA, Silveiro SP. Update in diagnosis and management of primary aldosteronism. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(3):360-372.
 48. Rossi GP, Bisogni V. A useful tool to improve the case detection rate of primary aldosteronism: the aldosterone-renin ratio (ARR)-App. *J Hypertens.* 2016;34(5):1019-1021.
 49. Reznik Y, Amar L, Tabarin A. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 3: Confirmatory testing. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(3):202-207.
 50. Williams TA, Reincke M. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(1):R19-r29.
 51. Nakao M, Komaki G, Yoshiuchi K, Deter HC, Fukudo S. Biopsychosocial medicine research trends: connecting clinical medicine, psychology, and public health. *Biopsychosoc Med.* 2020;14(1):30.
 52. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, Andersen JR, Andersen MH, Beisland E, Borge CR, Engebretsen E, Eisemann M, Halvorsrud L, Hanssen TA, Haugstvedt A, Haugland T, Johansen VA, Larsen MH, Løvereide L, Løyland B, Kvarme LG, Moons P, Norekvål TM, Ribu L, Rohde GE, Urstad KH, Helseth S. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res.* 2019;28(10):2641-2650.
 53. Karimi M, Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics.* 2016;34(7):645-649.
 54. Drixler K, Morfeld M, Glaesmer H, Brähler E, Wirtz MA. [Validation of the Short-Form-Health-Survey-12 (SF-12 Version 2.0) assessing health-related quality of life in a normative German sample]. *Z Psychosom Med Psychother.* 2020;66(3):272-286.

55. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;34(3):220-233.
56. Sonino N, Fallo F, Fava GA. Psychological aspects of primary aldosteronism. *Psychother Psychosom*. 2006;75(5):327-330.
57. Reincke M. Anxiety, Depression, and Impaired Quality of Life in Primary Aldosteronism: Why We Shouldn't Ignore It! *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(1):1-4.
58. Sonino N, Tomba E, Genesia ML, Bertello C, Mulatero P, Veglio F, Fava GA, Fallo F. Psychological assessment of primary aldosteronism: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):E878-883.
59. Khurshid KA, Weaver ME. Conn's syndrome presenting as depression. *Am J Psychiatry*. 2005;162(6):1226.
60. Malinow KC, Lion JR. Hyperaldosteronism (Conn's disease) presenting as depression. *J Clin Psychiatry*. 1979;40(8):358-359.
61. 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):1360-1364.
62. Apostolopoulou K, Künzel HE, Gerum S, Merkle K, Schulz S, Fischer E, Pallauf A, Brand V, Bidlingmaier M, Endres S, Beuschlein F, Reincke M. Gender differences in anxiety and depressive symptoms in patients with primary hyperaldosteronism: a cross-sectional study. *World J Biol Psychiatry*. 2014;15(1):26-35.
63. Künzel HE, Apostolopoulou K, Pallauf A, Gerum S, Merkle K, Schulz S, Fischer E, Brand V, Bidlingmaier M, Endres S, Beuschlein F, Reincke M. Quality of life in patients with primary aldosteronism: gender differences in untreated and long-term treated patients and associations with treatment and aldosterone. *J Psychiatr Res*. 2012;46(12):1650-1654.
64. Murck H, Schlageter L, Schneider A, Adolf C, Heinrich D, Quinkler M, Beuschlein F, Reincke M, Künzel H. The potential pathophysiological role of aldosterone and the mineralocorticoid receptor in anxiety and depression - Lessons from primary aldosteronism. *J Psychiatr Res*. 2020;130:82-88.
65. Velema M, Dekkers T, Hermus A, Timmers H, Lenders J, Groenewoud H, Schultze Kool L, Langenhuijsen J, Prejbisz A, van der Wilt GJ, Deinum J. Quality of Life in Primary Aldosteronism: A Comparative Effectiveness Study of Adrenalectomy and Medical Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(1):16-24.
66. Fayers PM, Machin D. Quality of life: the assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes. John Wiley & Sons.

67. Hogan MJ, Schambelan M, Biglieri EG. Concurrent hypercortisolism and hypermineralocorticoidism. *Am J Med.* 1977;62(5):777-782.
68. Hiraishi K, Yoshimoto T, Tsuchiya K, Minami I, Doi M, Izumiyama H, Sasano H, Hirata Y. Clinicopathological features of primary aldosteronism associated with subclinical Cushing's syndrome. *Endocr J.* 2011;58(7):543-551.
69. Nakajima Y, Yamada M, Taguchi R, Satoh T, Hashimoto K, Ozawa A, Shibusawa N, Okada S, Monden T, Mori M. Cardiovascular complications of patients with aldosteronism associated with autonomous cortisol secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):2512-2518.
70. Zhang Y, Tan J, Yang Q, Du Z, Yang S, He W, Song Y, Hu J, Yang Y, Li Q, Zhang Y, He Y, Cheng Q. Primary aldosteronism concurrent with subclinical Cushing's syndrome: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2020;14(1):32.
71. Yoon V, Heyliger A, Maekawa T, Sasano H, Carrick K, Woodruff S, Rabaglia J, Auchus RJ, Ghayee HK. Benign adrenal adenomas secreting excess mineralocorticoids and glucocorticoids. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2013;2013:130042.
72. Fallo F, Bertello C, Tizzani D, Fassina A, Boulkroun S, Sonino N, Monticone S, Viola A, Veglio F, Mulatero P. Concurrent primary aldosteronism and subclinical cortisol hypersecretion: a prospective study. *J Hypertens.* 2011;29(9):1773-1777.
73. Ohno Y, Sone M, Inagaki N, Takeda Y, Kurihara I, Tsuiki M, Ichijo T, Wada N, Katabami T, Ogawa Y, Okamura S, Fukuoka T, Kai T, Izawa S, Yoshikawa Y, Hashimoto S, Yamada M, Chiba Y, Naruse M. Latent Autonomous Cortisol Secretion From Apparently Nonfunctioning Adrenal Tumor in Nonlateralized Hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(10):4382-4389.
74. Tong A, Liu G, Wang F, Jiang J, Yan Z, Zhang D, Zhang Y, Cai J. A Novel Phenotype of Familial Hyperaldosteronism Type III: Concurrence of Aldosteronism and Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4290-4297.
75. Bhatt PS, Sam AH, Meeran KM, Salem V. The relevance of cortisol co-secretion from aldosterone-producing adenomas. *Hormones (Athens).* 2019;18(3):307-313.
76. Späth M, Korovkin S, Antke C, Anlauf M, Willenberg HS. Aldosterone- and cortisol-co-secreting adrenal tumors: the lost subtype of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(4):447-455.
77. Fujimoto K, Honjo S, Tatsuoka H, Hamamoto Y, Kawasaki Y, Matsuoka A, Ikeda H, Wada Y, Sasano H, Koshiyama H. Primary aldosteronism associated with subclinical Cushing Syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(8):564-567.

78. Arlt W, Lang K, Sitch AJ, Dietz AS, Rhayem Y, Bancos I, Feuchtinger A, Chortis V, Gilligan LC, Ludwig P, Riester A, Asbach E, Hughes BA, O'Neil DM, Bidlingmaier M, Tomlinson JW, Hassan-Smith ZK, Rees DA, Adolf C, Hahner S, Quinkler M, Dekkers T, Deinum J, Biehl M, Keevil BG, Shackleton CH, Deeks JJ, Walch AK, Beuschlein F, Reincke M. Steroid metabolome analysis reveals prevalent glucocorticoid excess in primary aldosteronism. *JCI Insight*. 2017;2(8).
79. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Simeoli C, Colao A. Cushing's disease: the burden of illness. *Endocrine*. 2017;56(1):10-18.
80. Starkman MN, Schteingart DE, Schork MA. Depressed mood and other psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: relationship to hormone levels. *Psychosom Med*. 1981;43(1):3-18.
81. Sonino N, Fava GA. Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. Epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs*. 2001;15(5):361-373.
82. Haskett RF. Diagnostic categorization of psychiatric disturbance in Cushing's syndrome. *Am J Psychiatry*. 1985;142(8):911-916.
83. Santos A, Resmini E, Pascual JC, Crespo I, Webb SM. Psychiatric Symptoms in Patients with Cushing's Syndrome: Prevalence, Diagnosis and Management. *Drugs*. 2017;77(8):829-842.
84. Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord*. 2001;62(1-2):77-91.
85. Santos A, Resmini E, Martínez Momblán MA, Valassi E, Martel L, Webb SM. Quality of Life in Patients With Cushing's Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:862.
86. van Aken MO, Pereira AM, Biermasz NR, van Thiel SW, Hoftijzer HC, Smit JW, Roelfsema F, Lamberts SW, Romijn JA. Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3279-3286.
87. Schirpenbach C, Segmiller F, Diederich S, Hahner S, Lorenz R, Rump LC, Seufert J, Quinkler M, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Endres S, Reincke M. The diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism in Germany: results on 555 patients from the German Conn Registry. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(18):305-311.
88. Reincke M, Fischer E, Gerum S, Merkle K, Schulz S, Pallauf A, Quinkler M, Hanslik G, Lang K, Hahner S, Allolio B, Meisinger C, Holle R, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Endres S. Observational study mortality in treated primary aldosteronism: the German Conn's registry. *Hypertension*. 2012;60(3):618-624.
89. Gendretzig P, Künzel HE, Adolf C, Handgriff L, Müller L, Holler F, Sturm L, Heinrich DA, Reincke M, Quinkler M. Autonomous Cortisol Secretion Influences Psychopathological Symptoms in Patients With

- Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(6):e2423-e2433.
90. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1526-1540.
 91. Tarlov AR, Ware JE, Jr., Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M. The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care. *Jama.* 1989;262(7):925-930.
 92. Jenkinson C, Layte R, Jenkinson D, Lawrence K, Petersen S, Paice C, Stradling J. A shorter form health survey: can the SF-12 replicate results from the SF-36 in longitudinal studies? *J Public Health Med.* 1997;19(2):179-186.
 93. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *Jama.* 1999;282(18):1737-1744.
 94. Löwe B, Gräfe K, Zipfel S, Witte S, Loerch B, Herzog W. Diagnosing ICD-10 depressive episodes: superior criterion validity of the Patient Health Questionnaire. *Psychother Psychosom.* 2004;73(6):386-390.
 95. Löwe B, Decker O, Müller S, Brähler E, Schellberg D, Herzog W, Herzberg PY. Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Med Care.* 2008;46(3):266-274.
 96. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med.* 2006;166(10):1092-1097.
 97. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, Bullinger M, Kaasa S, Leplege A, Prieto L, Sullivan M. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(11):1171-1178.
 98. Galm BP, Qiao N, Klibanski A, Biller BMK, Tritos NA. Accuracy of Laboratory Tests for the Diagnosis of Cushing Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2020;105(6):2081-2094.
 99. Altemus M, Sarvaiya N, Neill Epperson C. Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. *Front Neuroendocrinol.* 2014;35(3):320-330.
 100. Wingenfeld K, Otte C. Mineralocorticoid receptor function and cognition in health and disease. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;105:25-35.

101. Hlavacova N, Jezova D. Chronic treatment with the mineralocorticoid hormone aldosterone results in increased anxiety-like behavior. *Horm Behav.* 2008;54(1):90-97.
102. Hlavacova N, Bakos J, Jezova D. Eplerenone, a selective mineralocorticoid receptor blocker, exerts anxiolytic effects accompanied by changes in stress hormone release. *J Psychopharmacol.* 2010;24(5):779-786.
103. de Kloet ER. From receptor balance to rational glucocorticoid therapy. *Endocrinology.* 2014;155(8):2754-2769.
104. Kocalevent RD, Hinz A, Brähler E. Standardization of the depression screener patient health questionnaire (PHQ-9) in the general population. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013;35(5):551-555.
105. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology.* 2000;23(5):477-501.
106. Büttner M, Jezova D, Greene B, Konrad C, Kircher T, Murck H. Target-based biomarker selection - Mineralocorticoid receptor-related biomarkers and treatment outcome in major depression. *J Psychiatr Res.* 2015;66-67:24-37.
107. Segeda V, Izakova L, Hlavacova N, Bednarova A, Jezova D. Aldosterone concentrations in saliva reflect the duration and severity of depressive episode in a sex dependent manner. *J Psychiatr Res.* 2017;91:164-168.
108. Otte C, Hinkelmann K, Moritz S, Yassouridis A, Jahn H, Wiedemann K, Kellner M. Modulation of the mineralocorticoid receptor as add-on treatment in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept study. *J Psychiatr Res.* 2010;44(6):339-346.
109. Ter Horst JP, Carobrez AP, van der Mark MH, de Kloet ER, Oitzl MS. Sex differences in fear memory and extinction of mice with forebrain-specific disruption of the mineralocorticoid receptor. *Eur J Neurosci.* 2012;36(8):3096-3102.
110. Affleck W, Carmichael V, Whitley R. Men's Mental Health: Social Determinants and Implications for Services. *Can J Psychiatry.* 2018;63(9):581-589.
111. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(4):M33-38.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Pauline Gendreitzig, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Autonome Cortisol-Kosekretion bei Primärem Hyperaldosteronismus: Einfluss auf Psychopathologie und Lebensqualität. Autonomous Cortisol Cosekretion and Primary Hyperaldosteronism: Influence on Psychopathology and Quality of life.* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

03.07.2023

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Publikation 1: Gendretzig P, Künzel HE, Adolf C, Handgriff L, Müller L, Holler F, Sturm L, Heinrich DA, Reincke M, Quinkler M. Autonomous Cortisol Secretion Influences Psychopathological Symptoms in Patients With Primary Aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2021 May 13;106(6):e2423-e2433. doi: 10.1210/clinem/dgab099. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2022 Feb 19;; PMID: 33596311.

Im Rahmen der hier vorliegenden Dissertation habe ich die Berliner Patienten des Deutschen Conn-Registers visitiert und die erhobenen Daten in die digitale Datenbank eingepflegt. Bei der Einarbeitung wurde ich von meiner Vorgängerin J. Gerards sowie dem in München sitzenden Team der Conn-Ambulanz der Ludwig-Maximilians-Universität München unterstützt. Anschließend erhielt ich Zugriff auf die gesammelten Patienteninformationen und führte eine statistische Auswertung durch. Mit meinem betreuenden Professor Dr. med. M. Quinkler wertete ich die Ergebnisse aus und diskutierte gefundene Zusammenhänge.

Sämtliche Tabellen und Abbildungen wurden von mir unter Mithilfe meines Betreuers zusammengestellt.

In kontinuierlicher Rücksprache erstellte ich das initiale Manuskript der Publikation und erhielt dabei immer wieder Korrekturvorschläge und Anregungen von allen genannten Ko-Autoren, sowie von meinem Zweitbetreuer Prof. Dr. K. Mai. Nach erfolgreicher Publikation erstellte ich diese Dissertation, die ich dann erneut mit Prof. Dr. Quinkler überarbeitete und die Prof. Dr. K. Mai hilfreich kommentierte.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2020** Selected Editions: SCIE, SSCI

Selected Categories: **"ENDOCRINOLOGY and METABOLISM"**

Selected Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 145 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	Nature Reviews Endocrinology	15,040	43.330	0.026070
2	Lancet Diabetes & Endocrinology	14,024	32.069	0.040260
3	Cell Metabolism	52,192	27.287	0.091000
4	ENDOCRINE REVIEWS	17,082	19.871	0.011820
5	DIABETES CARE	85,997	19.112	0.084100
6	Nature Metabolism	1,658	13.511	0.005110
7	JOURNAL OF PINEAL RESEARCH	12,492	13.007	0.008170
8	TRENDS IN ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM	11,973	12.015	0.013550
9	DIABETOLOGIA	38,164	10.122	0.039300
10	Cardiovascular Diabetology	8,782	9.951	0.012280
11	DIABETES	60,905	9.461	0.040750
12	Obesity Reviews	16,547	9.213	0.021170
13	METABOLISM-CLINICAL AND EXPERIMENTAL	18,283	8.694	0.015210

14	FRONTIERS IN NEUROENDOCRINOLOGY	5,338	8.606	0.005050
15	ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING	26,971	8.401	0.016700
16	Molecular Metabolism	6,676	7.422	0.016390
17	FREE RADICAL BIOLOGY AND MEDICINE	52,714	7.376	0.034180
18	Current Obesity Reports	2,167	6.919	0.005190
19	JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH	31,231	6.741	0.021680
20	EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY	17,060	6.664	0.018100

21	DIABETES OBESITY & METABOLISM	14,328	6.577	0.025640
22	THYROID	17,491	6.568	0.021370
23	REVIEWS IN ENDOCRINE & METABOLIC DISORDERS	3,319	6.514	0.003920
24	JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM	22,732	6.200	0.019640
25	Diabetes Technology & Therapeutics	5,870	6.118	0.008910
26	BIOFACTORS	5,004	6.113	0.002810
27	DIABETES & METABOLISM	4,554	6.041	0.004270
28	JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	90,748	5.958	0.060970
29	Aging Male	1,521	5.892	0.001170
30	ENDOCRINE-RELATED CANCER	8,775	5.678	0.009680

31	DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE	18,399	5.602	0.019680
32	Frontiers in Endocrinology	16,181	5.555	0.029350
33	Diabetes & Metabolism Journal	2,341	5.376	0.003440
34	Reproductive Biology and Endocrinology	6,752	5.211	0.005990
35	JOURNAL OF MOLECULAR ENDOCRINOLOGY	4,891	5.098	0.004770
36	Nutrition & Diabetes	1,865	5.097	0.003000
37	Current Osteoporosis Reports	2,978	5.096	0.004360
38	INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY	27,088	5.095	0.020730
39	Biology of Sex Differences	2,153	5.027	0.004070
40	Obesity	24,389	5.002	0.023070
41	JOURNAL OF INHERITED METABOLIC DISEASE	8,207	4.982	0.006970
42	NEUROENDOCRINOLOGY	6,227	4.914	0.006300

Selected JCR Year: 2020; Selected Categories: "ENDOCRINOLOGY and METABOLISM"

Publikation

Gendretzig P, Künzel HE, Adolf C, Handgriff L, Müller L, Holler F, Sturm L, Heinrich DA, Reincke M, Quinkler M. Autonomous Cortisol Secretion Influences Psychopathological Symptoms in Patients With Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 May 13;106(6):e2423-e2433. doi: 10.1210/clinem/dgab099. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Feb 19;; PMID: 33596311. Published: 17 February 2021.

Meine Originalpublikation wird aus rechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. Stattdessen verweise ich auf folgenden Link:

<https://doi.org/10.1210/clinem/dgac073>

Meine Originalpublikation wird aus rechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. Stattdessen verweise ich auf folgenden Link:

<https://doi.org/10.1210/clinem/dgac073>

Meine Originalpublikation wird aus rechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. Stattdessen verweise ich auf folgenden Link:

<https://doi.org/10.1210/clinem/dgac073>

Meine Originalpublikation wird aus rechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. Stattdessen verweise ich auf folgenden Link:

<https://doi.org/10.1210/clinem/dgac073>

Meine Originalpublikation wird aus rechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. Stattdessen verweise ich auf folgenden Link:

<https://doi.org/10.1210/clinem/dgac073>

Meine Originalpublikation wird aus rechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. Stattdessen verweise ich auf folgenden Link:

<https://doi.org/10.1210/clinem/dgac073>

Meine Originalpublikation wird aus rechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. Stattdessen verweise ich auf folgenden Link:

<https://doi.org/10.1210/clinem/dgac073>

Meine Originalpublikation wird aus rechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. Stattdessen verweise ich auf folgenden Link:

<https://doi.org/10.1210/clinem/dgac073>

Meine Originalpublikation wird aus rechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. Stattdessen verweise ich auf folgenden Link:

<https://doi.org/10.1210/clinem/dgac073>

Meine Originalpublikation wird aus rechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. Stattdessen verweise ich auf folgenden Link:

<https://doi.org/10.1210/clinem/dgac073>

Meine Originalpublikation wird aus rechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. Stattdessen verweise ich auf folgenden Link:

<https://doi.org/10.1210/clinem/dgac073>

Meine Originalpublikation wird aus rechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. Stattdessen verweise ich auf folgenden Link:

<https://doi.org/10.1210/clinem/dgac073>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

- 02/2021 **Gendreitzig P**, Künzel HE, Adolf C, Handgriff L, Müller L, Holler F, Sturm L, Heinrich DA, Reincke M, Quinkler M. Autonomous Cortisol Secretion Influences Psychopathological Symptoms in Patients With Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 May 13;106(6):e2423-e2433. doi: 10.1210/clinem/dgab099. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Feb 19;; PMID: 33596311.
Impact factor: 5,958.
- 04/2020 **Gendreitzig P**, Honegger J, Quinkler M. Granulomatous hypophysitis causing compression of the internal carotid arteries reversible with azathioprine and rituximab treatment. *Pituitary.* 2020 Apr;23(2):103-112. doi: 10.1007/s11102-019-01005-2. PMID: 31748928.
Impact factor: 3,49.

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich während der Zeit der Promotion begleitet und unterstützt haben.

Allen voran möchte ich ganz besonders meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Quinkler für die Stelle als Promotionsstudentin und die herausragend gute Betreuung danken. Zu jedem Zeitpunkt während des Prozesses war er als Ansprechpartner zu erreichen und stets bemüht, einen bestmöglichen Prozess während der Promotion zu ermöglichen. Es wurde mir so immer wieder die Möglichkeit gegeben, mich weiterzuentwickeln und auszutauschen, wodurch ich nie die Motivation verloren habe. Danke für die vielen und ausführlichen Denkanstöße und die Unterstützung, wann immer sie nötig war. Durch die Angebote an Kongressen teilzunehmen und wertvolle Erfahrungen zu sammeln habe ich sehr profitieren dürfen. Ebenso durch das umfangreiche Fachwissen von Prof. Dr. Quinkler und die zeitintensive Auseinandersetzung mit meinem Promotionsthema und meinen Anliegen in dieser Sache.

Weiterhin danke ich allen Co-Autor*innen und allen Mitarbeitenden des Deutschen Conn Registers. Ich wurde vom Team der Studienambulanz des Conn-Registers der LMU München herzlich ins Team aufgenommen und wurde hier großartig in die Abläufe beim Conn Register eingearbeitet. Besonders benennen möchte ich hier Nina Nirschl und Lisa Sturm, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen, wann immer ich Fragen zur Studienarbeit hatte. Mein Dank gilt außerdem Heike Künzel, deren ausgezeichnete Beratung und Mithilfe einen wesentlichen Anteil zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen hat. Weiterhin möchte ich meinem Zweitbetreuer Herrn Prof. Dr. K. Mai, Klinik für Endokrinologie, Diabetes und Ernährung, Charité - Universitätsmedizin Berlin, für die Beratung zum Doktorarbeitsthema und seinen Kommentaren und Hilfen zum Manuskript und zur Doktorarbeit danken.

Erwähnen möchte ich außerdem noch das Praxisteam der Endokrinologie in Charlottenburg, wo ich viel Zeit während der Registerarbeit verbrachte und mich durch die angenehme und freundliche Atmosphäre sehr wohlfühlte.

Zu besonders großem Dank bin ich Judith Gerards verpflichtet. Sie arbeitete mich in die Betreuung der Berliner Conn-Patienten ein und investierte nicht nur hierbei viel Zeit und Geduld, sondern stand mir in allen Phasen der Promotion als große Hilfe mit vielen Tipps

und wertvollen Erfahrungswerten zur Seite. Auch meiner „Doktorschwester“ Lara Feldkamp möchte ich meinen Dank aussprechen, gemeinsam konnten wir uns unterstützen und zusammen viele schöne Erfahrungen bei Kongressen sammeln.

Zuletzt möchte ich meiner Familie und Freunden danken. Ich hätte mir keine bessere emotionale Stütze und freundschaftliches Netz wünschen können, wodurch ich in den anstrengenden Zeiten nie allein war und immer wieder Zuspruch erfahren und neue Energie sammeln konnte. Danke für das viele Verständnis.

Ich danke ganz besonders meinen Eltern für ihr unerschöpfliches Vertrauen und ihren Glauben an mich.