Aus der Klinik für Endokrinologie und Diabetologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Funktionsbereich Endokrinologie

Ärztlicher Leiter: Univ. Prof. Dr. med. Matthias Schott

Verschiedene Kalkulationsmodelle zur Bestimmung einer lateralisierten Aldosteronsekretion bei Nebennierenvenenkatheteruntersuchungen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Hanno Funk
2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Hanno Funk
Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Referent: Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg
Korreferent: Prof. Dr. med. Rotem Lanzman

Meiner Familie

Zusammenfassung

Der primäre Hyperaldosteronismus (PHA) ist mit einer Prävalenz von 5-13% die häufigste Ursache für eine sekundär bedingte Hypertonie. Zu den zwei Hauptursachen für den PHA zählen das unilaterale Aldosteron produzierende Adenom (APA) und die bilaterale Nebennierenrindenhyperplasie (BAH). Beide Krankheitsursachen haben eine exzessiv gesteigerte Sekretion von Aldosteron und damit eine krankhafte Steigerung des Blutdrucks zur Folge.
Da die chirurgische Therapie für Adenome potentiell kurativ ist und die Therapie für die BAH in der lebenslangen medikamentösen Blockade des Mineralokortikoid-Rezeptors besteht, ist eine korrekte Diagnose im Interesse des Patienten dringend erforderlich.
Die Nebennierenvenenkatheteruntersuchung (Adrenal Venous Sampling/ AVS) ist derzeit die Methode der Wahl, um zwischen einer exzessiven unilateralen und einer bilateralen Aldosteronsekretion zu unterscheiden. Dazu werden die Verhältnisse von Aldosteron zu Cortisol (A/F) aus dem Blut jeder Nebennierenvene bestimmt und miteinander verglichen, um den Lateralisationsindex (LI) zu berechnen. Da die derzeit verwendeten Kalkulationsmodelle zur Berechnung des LI nicht berücksichtigen, welche hormonellen Fraktionen der Nebenniere direkt entstammen, werden in dieser Studie alternative Kalkulationsmodelle, bei denen die peripheren von den adrenalen Hormonkonzentrationen subtrahiert werden, mit der Hypothese getestet, dass diese Kalkulationsmodelle bessere Ergebnisse bei der Berechnung des LI ergeben und damit den klassischen Berechnungsmodellen überlegen sind.
Es wurden daher retrospektiv 70 Krankheitsfälle mit der definitiven Diagnose eines primären Hyperaldosteronismus analysiert. Bei allen Patienten wurden eine CT- oder MRT-Untersuchung und insgesamt 83 AVS-Untersuchungen durchgeführt. 34 Patienten unterzogen sich einer Operation im Sinne einer unilateralen Adrenalektomie. Es wurden vier verschiedene Kalkulationsmodelle angewandt und deren Ergebnisse in allen Fällen mit den Informationen der Bildgebung und den postoperativen und histologischen Befunden der operierten Patienten verglichen.
Die Gesamterfolgsquote der AVS-Untersuchungen lag bei 90,4 %, wenn sowohl die Cortisol (F)- als auch die Aldosteron (A)-Werte berücksichtigt wurden. Die klassischen Kalkulationsmodelle zur Berechnung des LI zeigten eine geringere Übereinstimmungsrate mit den Resultaten der Bildgebung (65 %) im Vergleich zu den zwei hier alternativ angewendeten Berechnungsmodellen (68 %), welche die A- und F- Konzentrationen, die der Nebenniere zugeführt werden, berücksichtigen, vorausgesetzt dass zwei periphere Blutproben parallel zur Blutentnahme aus den Nebennierenvenen gewonnen und analysiert wurden. Auch bei der Subkohorte der 34 operierten Patienten zeigte dich dieser Unterschied, da die Übereinstimmung mit den Resultaten der Bildgebung von 71 % auf 73 % und von 94 % auf 97 % bei den histopathologischen Befunden geringfügig zunahm. Daher scheinen Kalkulationsmodelle, welche die peripheren Hormonkonzentrationen berücksichtigen, besser den Anteil an Cortisol und Aldosteron, der von den Nebennieren ausgeschüttet wird, zu charakterisieren. In einer zukünftigen Untersuchung sollten die in dieser Studie gemachten Beobachtungen validiert werden.

Abkürzungsverzeichnis

A	Aldosteron
Abb.	Abbildung
A/CPA	Aldosteron- und Cortisol-kosezernierendes Adenom
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACTH	Corticotropin
APA	Aldosteron produzierendes Adenom
APAs	Aldosteron produzierende Adenome
ARQ	Aldosteron-Renin-Quotient
AT_1-R	Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1
AV	Nebennierenvene
AVS	Nebennierenvenenkatheter
BAH	Bilaterale Nebennierenrindenhyperplasie
CT	Computertomografie
DHEA	Dehydroepiandrostendion
et al.	*et al.* / *et alia; lateinisch:* und andere
F	Cortisol
H^+-Ion	Wasserstoffion
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
K^+	Kalium
LI	Lateralisationsindex
MRT	Magnetresonanztomographie
NA^+	Natrium
PHA	Primärer Hyperaldosteronismus
PV	Periphere Vene
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR	Arterieller Blutdruck
SI	Selektivitätsindex
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
V.	Vene
VCI	Vena cava inferior
zF	Zona fasciculata
zG	Zona glomerulosa
zR	Zona reticularis

1 Einleitung 1

1.1 Anatomie und Physiologie der Nebenniere 1

1.2 Aldosteron und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) 2

1.3 Primärer Hyperaldosteronismus 4

1.4 Nebennierenvenenkatheteruntersuchung (AVS) 7

1.5 Ziel der Arbeit 11

2 Material und Methoden 13

2.1 Studiendesign 13

2.2 Datenerhebung und statistische Auswertung 13

2.3 Technik der Nebennierenvenenkatheteruntersuchung 15

2.4 Hormondiagnostik und Selektivitätskriterien 16

2.5 Lateralisationskriterien und Kalkulationsmodelle 17

2.6 Definition für vom PHA geheilte, gebesserte und nicht geheilte Patienten 18

3 Ergebnisse 19

3.1 Patienten 19

3.1.1 Klinische Charakteristika 19

3.2 Ergebnisse AVS 23

3.2.1 Erfolgsquote der AVS-Untersuchungen 23

3.2.2 Fluktuationen von Hormonkonzentrationen 23

3.3 Vergleich der vier Kalkulationsmodelle 25

4 Diskussion 27

4.1 Allgemeine Limitationen dieser Studie 35

5 Literaturverzeichnis 37

6 Danksagung ..... A

7 Eidesstattliche Versicherung ..... B

1 Einleitung

1.1 Anatomie und Physiologie der Nebenniere

Bei den Nebennieren handelt es sich um paarig angelegte endokrine Organe, die im Retroperitonealraum auf dem oberen Pol der Niere liegen (*Schiebler et al. Steinkopff 2007, Aumüller et al. Thieme 2007*).

Beide Nebennieren werden von einer gefäßreichen, dünnen retikulären Bindegewebskapsel umgeben und gehören zu den am besten durchbluteten Organen des menschlichen Körpers. Die Blutversorgung erfolgt hierbei durch drei Blut zuführende Gefäße (*A. suprarenalis superior*, *media* und *inferior*). Der Blutabfluss erfolgt beidseitig über die *V. suprarenalis*, wobei diese meistens auf der rechten Seite in die *V. cava inferior* und auf der linken Seite in die *V. renalis* mündet *(Moll et al. Elsevier 2006).*

Schneidet man die Nebenniere auf, lässt sie sich makroskopisch in zwei verschiedene Anteile aufteilen. Diese beiden Anteile bestehen zum einen aus der Nebennierenrinde (Cortex), und zum anderen aus dem inneren Nebennierenmark (Medulla) (*Aumüller et al. Thieme 2007*). Beide Anteile entwickeln sich aus zwei embryonal unterschiedlichen Geweben. Die makroskopisch gelblich erscheinende Rinde ist mesodermalen Ursprungs, während sich das rötlich-bräunliche Mark aus der ektodermalen Neuralleiste entwickelt (*Moll et al. Elsevier 2006, Aumüller et al. Thieme 2007*). Sowohl die Nebennierenrinde als auch das Mark unterscheiden sich nicht nur in ihrer Herkunft voneinander, sondern auch in ihrem Aufbau und ihrer physiologischen Funktion (*Aumüller et al. Thieme 2007)*.

Die Rinde lässt sich mikroskopisch, von außen nach innen, in drei verschiedene Zonen einteilen. Dabei bildet die *Zona glomerulosa (zG)* die Außenschicht, die *Zona fasciculata (zF)* die Mittelschicht und die *Zona reticularis* (zR) die Innenschicht (*Moll et al. Elsevier 2006*).

Physiologisch betrachtet, stellt die Rinde den Ort der *de novo*-Synthese von Steroidhormonen dar, während das Mark für die Produktion der Katecholamine, einschließlich Adrenalin und Noradrenalin, zuständig ist (*Siegenthaler et al. Thieme 2006*).

Jeder der drei verschiedenen Schichten wird eine ganz besondere Aufgabe in der zonenspezifischen Steroidbiosynthese zuteil.
So ist die *zG* der Ort für die Mineralokortikoidsynthese und stellt hauptsächlich, als wichtigstes Mineralokortikoid, das Hormon Aldosteron her. In der *zF* werden die Glukokortikoide, beispielsweise das Cortisol, und in der *zR* die Androgenvorstufen, wie Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Androstendion, synthetisiert (*Siegenthaler et al. Thieme 2006*).
Die Synthese der Steroidhormone unterliegt der Regulation von zwei verschiedenen Regelkreisläufen, welche jedoch beide miteinander interferieren können (*Willenberg et al. Horm. Metab. 2008; Dringenberg et al. Horm Metab Res 2013*). Die Regulation der Glukokortikoid- und Androgensynthese erfolgt hauptsächlich durch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) (*Nawroth et al. Springer 2001, Siegenthaler et al. Thieme 2006*).
Die Sekretion von Aldosteron ist abhängig von mehreren verschiedenen Stimuli. Zu den stimulierenden Faktoren zählen als wichtigster Faktor das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und die Serumnatrium- und Serumkaliumkonzentration, welche direkten Einfluss an der Nebennierenrinde ausüben. Eine untergeordnete Rolle nimmt zudem das Kortikotropin (ACTH) ein, dem nur in der akuten und kurzfristigen Stimulation der Aldosteronsynthese Bedeutung zukommt (*Siegenthaler et al. Thieme 2006, Nawroth et al. Springer 2001, Connell et al. J Endocrinol 2005*).

1.2 Aldosteron und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Zu den Hauptaufgaben des erstmals 1953 beschriebenen Mineralocorticoids Aldosteron, vorher Electrocortin genannt (*Williams et al. 2003*), gehören die Regulation des Natrium-, Kalium- und Wasserhaushalts (*Siegenthaler et al. Thieme 2006, Connell et al. J Endocrinol 2005*). Dabei sind die Hauptzellen der distalen Tubuli und der kortikalen Sammelrohre in den Nephronen der Nieren der Hauptangriffspunkt. Je höher die Aldosteronkonzentration dabei ist, desto mehr Natriumionen werden aus dem Urin im Austausch gegen Kalium- und Wasserstoffionen rückresorbiert. Durch die gleichzeitige Retention von Wasser

kommt es zu einer Erhöhung des Blutdrucks (*Silverthorn Pearson Studium 2009*, *Siegenthaler et al. Thieme 2006*, *Thews et al. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH 2007*).

Wie bereits zuvor beschrieben, nimmt das RAAS die wichtigste Rolle in der Regulation der physiologischen Mineralocorticoidsynthese ein.

Die Erstbeschreibung des RAAS erfolgte 1958 (*Gross Klin Wochenschr 1958*) und bezeichnet die Ankopplung der Steroidhormonbiosynthese mit Kontrolle des Volumenhaushalts an das Renin-Angiotensin-System mit seiner Regulation des peripheren Gefäßwiderstandes (siehe Abbildung 1).

Kommt es zu einem Volumen-, Natrium-, oder Blutdruckabfall und einer damit einhergehenden Verminderung der renalen Perfusion, wird aus den juxtaglomerulären Zellen in den afferenten Arteriolen der Niere Renin freigesetzt. Renin ist ein proteolytisches Enzym, das im Blut durch eine partielle Hydrolyse die Umwandlung von Angiotensinogen zu Angiotensin I katalysiert (*Thews et al. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH 2007, Connell et al. J Endocrinol 2005*). Das Angiotensin I wird dann durch das Angiotensin Converting Enzyme (ACE), welches sich überwiegend im Endothel der feinen Lungengefäße befindet, zu Angiotensin II umgewandelt (*Guyten et al. Elsevier Saunders 2006, Connell et al. J Endocrinol 2005*). Das Angiotensin II hat zwei Haupteffekte, die zu einer Erhöhung des arteriellen Blutdrucks führen. Zum einen wirkt es stark vasokonstriktiv, vornehmlich an den Arteriolen, und zum anderen bindet es an den membranständigen Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1 (AT_1-R) in der Nebennierenrinde (*Guyten et al. Elsevier Saunders 2006, Siegenthaler et al. Thieme 2006*). Hierdurch kommt es zur Stimulation der Zellen in der *zG* und damit zur vermehrten Aldosteronsekretion (*Willenberg et al. Horm Metab Res 2008*).

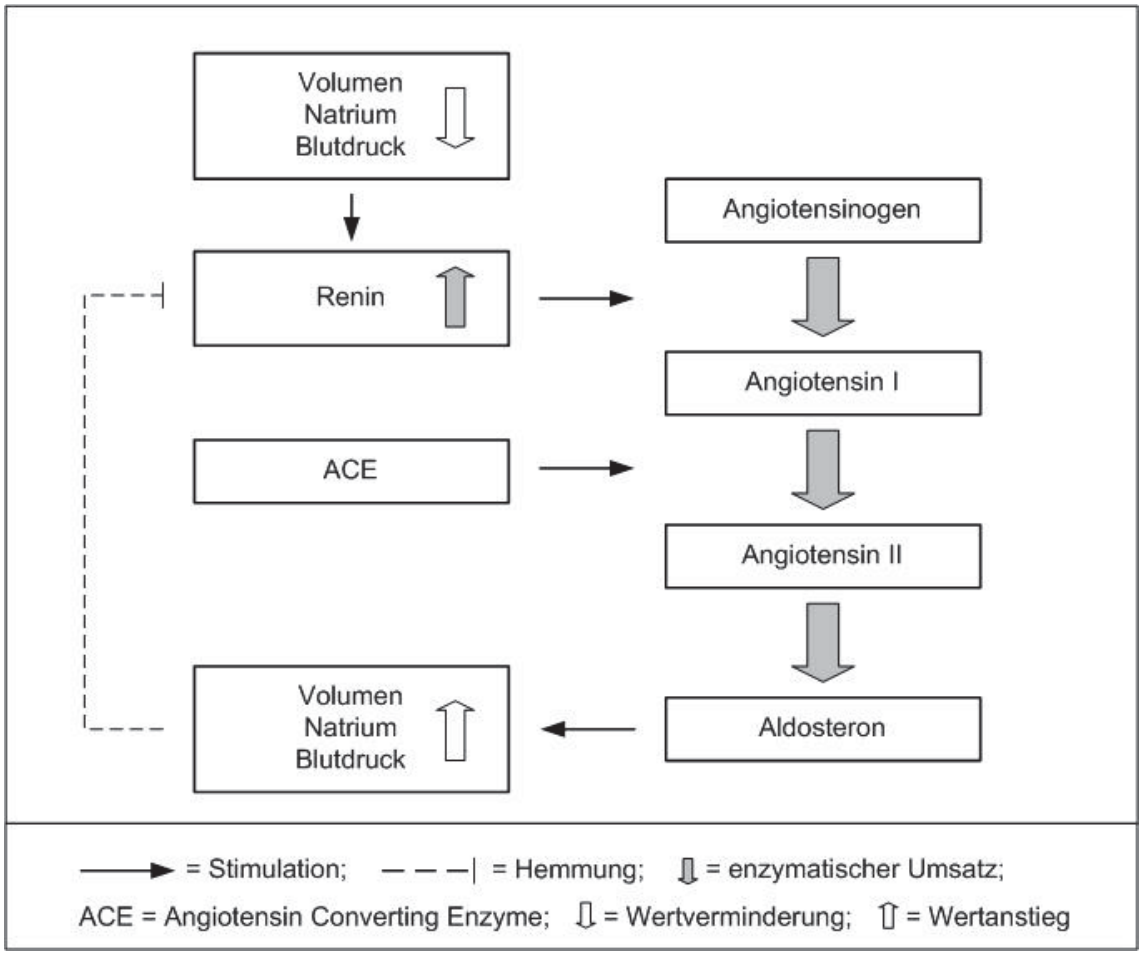

Abb. 1 *Schematische Darstellung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS).*

1.3 Primärer Hyperaldosteronismus

Die bekannteste frühe Beschreibung des primären Hyperaldosteronismus, bestehend aus der klassischen Trias *Hypokaliämie, Hypertonie* und *metabolischer Alkalose*, erfolgte 1955 durch den amerikanischen Internisten Jerome W. Conn (*Conn J Lab Clin Med 1955*). Neben der klassischen Variante gibt es noch die erst in den 1980er Jahren erkannte *normokaliämische* Variante, die wesentlich häufiger auftritt (*Funder et al. J Clin Endocrinol Metab 2008, Born-Frontsberg et al. Internist (Berl) 2009*). Der primäre Hyperaldosteronismus wird generell definiert durch Bluthochdruck und einen Mineralocorticoidexzess mit einer inadequat hohen Aldosteronsekretion im Verhältnis zum relativ supprimierten Renin, die unabhängig vom RAAS ist (*Fischer et al. Dtsch Med Wochenschr 2011*).

Während der letzten zwei Dekaden konnten Wissenschaftler weltweit belegen, dass der primäre Hyperaldosteronismus (PHA) mit einer Prävalenz von ungefähr 5-13 % die häufigste Ursache für eine sekundär bedingte Hypertonie ist (*Kempers et al. Ann Intern Med 2009, Mulatero et al. J Clin Endocrinol Metab. 2004, Fardella et al. J Clin Endocrinol Metab*. *2000, Rossi et al. J Am Coll Cardiol*. 2006). PHA weist insbesondere eine erhöhte Prävalenz bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie auf (*Calhoun DA Hypertension 2007*).

Zu den zwei Hauptursachen für den primären Hyperaldosteronismus zählen in circa 50 % der Fälle unilaterale Aldosteron-produzierende Adenome (APA) und die bilaterale Nebennierenrindenhyperplasie (BAH). Zu den selteneren Ursachen gehören die unilaterale Nebennierenrindenhyperplasie und der erblich bedingte familiäre Hyperaldosteronismus Typ 1-3, sowie das Nebennierenkarzinom (*Minami et al. Endocrine Journal 2008; Funder et al. J Clin Endocrinol Metab 2008; Born-Frontsberg et al. Internist (Berl) 2009; Rossi et al. Hypertension 2014*).

Die Ausprägung der klinischen Symptomatik und der damit einhergehenden Beschwerden bei Patienten mit PHA ist von Patient zu Patient sehr unterschiedlich. Bei allen Patienten wird durch die exzessiv gesteigerte Aldosteronsekretion eine vermehrte Rückresorption von Natrium- im Austausch gegen Kaliumionen und Protonen hervorgerufen. Durch die damit einhergehende Hypernatriämie kommt es zur vermehrten Wasserretention und Blutdruckanstieg. Als weitere hiermit einhergehende klinische Symptome können Kopfschmerzen und Sehstörungen auftreten. Durch den Verlust von Kalium- und H^+-Ionen kann es, bei starker Ausprägung des Krankheitsbildes, zur Hypokaliämie und metabolischen Alkalose kommen. Durch die Hypokaliämie bedingt, können sich Symptome wie Müdigkeit, Adynamie, Muskelschwäche und in seltenen Fällen Lähmungen oder Tetanie einstellen (*Thews et al.; Böcker et al. Elsevier 2008*).

Des Weiteren haben Studien in den vergangenen Jahren gezeigt, dass Patienten mit PHA ein deutlich erhöhtes Morbiditätsrisiko bezüglich kardio-, zerebro- und renovaskulärer Begleiterkrankungen aufweisen (*Born-Frontsberg et al. Internist (Berl) 2009, Quinkler et al. Horm Metab Res 2010; Schirpenbach et al. Dtsch Arztbl Int 2009)*. Als Langzeitfolgen der hohen

Aldosteronkonzentration kann es beispielsweise zur linksventrikulären Hypertrophie des Herzens (*Rossi et al. Hypertension 1996; Rossi et al. Trends Endocrinol Metab. 2008*) und in seltenen Fällen zu Vorhof-, Kammerflimmern, Herzinfarkt und Schlaganfällen kommen (*Porodko et al. Lancet 2001; Milliez et al. J Am Coll Cardiol 2005*).

Aus diesem Grunde kommt dem Screening auf PHA bei Patienten mit Hypertonie eine bedeutende Rolle zu. Da aus Kostengründen ein Screening bei allen Patienten mit einer Hypertonie zu teuer wäre, empfiehlt die aktuelle Leitlinie folgende Patienten auf das Vorliegen eines PHA zu untersuchen (*Funder et al. J Clin Endocrinol Metab 2016*): Patienten mit

- dauerhaft erhöhtem Blutdruck (RR > 150/100 mm Hg) bei drei Blutdruckmessungen an verschiedenen Tagen
- therapieresistenter arterieller Hypertonie (> 3 Antihypertensiva und RR > 140/90 mm Hg)
- kontrollierter arterieller Hypertonie (≥ 4 Antihypertensiva und RR < 140/90 mm Hg)
- Hypertonie mit spontaner Hypokaliämie oder Diuretika induzierter Hypokaliämie
- Hypertonie mit adrenalen Inzidentalom
- Hypertonie oder zerebrovaskulären Ereignissen im frühen Alter (< 40 Jahre)
- Hypertonie oder Verwandtschaft ersten Grades zu Patienten mit PHA.

Als Screeningverfahren für den PHA hat sich die Messung der Plasma Aldosteron- und Reninkonzentration und die sich daraus anschließende Berechnung des Aldosteron/Renin Quotienten (ARQ) etabliert (*Hannemann et al. Dtsch Med Wochenschr 2010*). Liegt ein positives Testergebnis im Sinne eines erhöhten ARQ vor, sollte anschließend ein Bestätigungstest durchgeführt werden (*Fischer et al. Dtsch Med Wochenschr 2011*). Derzeit kommen vier verschiedene Bestätigungstests häufig zur Anwendung. Zu diesen zählen der Fludrocortison-Suppressionstest, der Kochsalzbelastungstest, der Captopriltest und der orale Kochsalzbelastungstest (*Rossi et al. Hypertension 2007*). Fällt der Bestätigungstest positiv aus, so gilt die Diagnose PHA als gesichert. Allen Patienten mit gesicherter Diagnose wird empfohlen, sich zwecks Subtypisierung

des PHA und Ausschlusses eines adrenokortikalen Karzinoms einer bildgebenden Diagnostik im Sinne einer Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) zu unterziehen (*Funder et al. J Clin Endocrinol Metab 2008; Nishikawa et al. Endocr J. 2011*).

Als Grundvoraussetzung einer korrekten Therapie des PHA und seiner Langzeitfolgen ist die Unterscheidung zwischen asymmetrischem, e.g. durch APAs, und symmetrischem, e.g. BAH, Aldosteronexzess von herausragender Bedeutung. Während APAs potentiell kurabel sind und beispielsweise durch eine laparoskopische Adrenalektomie entfernt werden können, erfordert die bilaterale Nebennierenrindenhyperplasie eine lebenslange medikamentöse Einnahme von Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (*Funder et al. J Clin Endocrinol Metab 2008, Marthur et al. J Am Coll Surg 2010, Betz et al. Eur J Endocrinol. 2011, Rossi et al. Hypertension 2014*).

Mehrere Studien konnten belegen, dass die Sensitivität der konventionellen Bildgebung bezüglich der Detektion der Quelle des Aldosteronexzesses niedrig ist. Gründe können zum einen Mikroadenome sein oder bilaterale Läsionen, die weder im CT noch im MRT sichtbar sind (*Rossi et al. Hypertension 2014, Kempers et al. Ann Intern Med. 2009*). Auch bei sichtbaren Nebennierentumoren (e.g. Inzidentalomen) ist mit der Bildgebung nicht bewiesen, dass sie die Quelle einer übermäßigen Aldosteronsekretion sind (*Willenberg et al. Dtsch Med Wochenschr 2012*). Aus diesem Grunde wird laut der aktuellen Leitlinie allen Patienten, bei denen eine operative Intervention eine Therapieoption darstellt, eine seitengetrennte Nebennierenvenenkatheterisierung (AVS) empfohlen (*Funder et al. J Clin Endocrinol Metab 2008, Nishikawa et al. Endocr J. 2011, Rossi et al. Hypertension 2014*). Dieses diagnostische Verfahren (eine genaue Beschreibung der Methode erfolgt im nächsten Unterpunkt) ermöglicht sowohl die Identifizierung der Aldosteron produzierenden Quelle als auch die Unterscheidung zwischen unilateraler oder bilateraler Erkrankung.

1.4 Nebennierenvenenkatheteruntersuchung (AVS)

Da es für die Therapieentscheidung von Bedeutung ist, ob die Aldosteronsekretion uni- oder bilateral ist, kommt der selektiven

Nebennierenvenenkatheteruntersuchung (Adrenal Vein Sampling AVS), in der Literatur oft zum „Goldstandart“ erhoben, eine tragende Rolle bei der Diagnostik zu (*Young et al. Surgery 2004; Blondin et al. Fortschr Röntgenstr 2015, Kahn et al. Tech Vasc Interventional Rad 2010*). AVS ist ein diagnostisches Verfahren, welches erstmals 1967 beschrieben wurde (*Melby et al. N Engl J Med 1967*), bei dem über einen Katheter sowohl eine Blutprobe aus der linken als auch aus der rechten Nebennierenvene gewonnen wird. Des Weiteren werden zeitgleich jeweils Blutproben aus der Peripherie, beispielsweise aus der *Vena cava inferior* (VCI) oder der *Vena femoralis,* entnommen (*Blondin et al. Fortschr Röntgenstr 2015)*. Ziel ist es, die Proben auf ein pathologisch erhöhtes Aldosteron zu vergleichen und dadurch die Lateralisierung zu bestimmen.

In der Theorie, die keine anderen Parameter als Störfaktoren einbezieht, wäre dieses Verfahren potentiell möglich, da die Proben reines Nebennierenvenenblut enthalten würden, so dass ein erhöhter Aldosteronwert beispielsweise in der rechten Nebennierenvene und ein normaler Wert in der linken eine Lateralisierung zur rechten Seite bedeuten würde. Wenn die Aldosteronkonzentration in beiden Proben gleich wäre, könnte man von einer bilateralen Sekretion ausgehen (*Auchus et al. Horm Metab Res 2010*).

In der Praxis ist dies nicht durchführbar, da es unmöglich ist, eine reine Nebennierenvenenblutprobe zu gewinnen. Die Ursachen dafür sind multifaktoriell, so wird zum Beispiel das Blut der linken Nebennierenvene, die meist in die *V. phrenica* mündet, durch deren Blut verdünnt. Außerdem treten häufig Probleme bei der Katheterisierung der rechten Nebennierenvene auf, welche direkt in die VCI mündet und nur schwer von akzessorischen Lebervenen abzugrenzen ist (*Young et al. Clinical Endocrinology 2009, Blondin et al. Fortschr Röntgenstr 2015, Rossi et al. Hypertension 2014, Daunt et al. Radiographics* 2005). Es handelt sich bei den Proben daher immer um ein „Blutgemisch“. Aus diesem Grund wird neben dem Aldosteron (A) immer das Cortisol (F) gemessen, um diese unausweichliche Verdünnung zu korrigieren *(Monticone et. al. J Clin Endocrinol Metab 2014).* Daher bleibt festzustellen, dass Aldosteron/Cortisol-(A/F) Verhältnisse angewendet werden, um die Aldosteronquelle zu lokalisieren (*Auchus et al. Horm Metab Res 2010, Funder et al. J Clin Endocrinol Metab 2008*). Das A/F-Verhältnis in den Nebennierenvenenblutproben, erhöht versus erniedrigt, wird als *„lateralization*

index“ (LI) bezeichnet, während das Verhältnis der Cortisolkonzentration in den Nebennierenvenen (AV) zur Hohlvene (VCI) bzw. peripheren Vene (PV) als *„Selectivity-Index“* (SI = $Cortisol_{AV}/Cortisol_{PV}$) wiedergegeben wird (*Auchus et al. Horm Metab Res 2010, Blondin et al. Fortschr Röntgenstr 2015*).

Sobald man die Blutproben gewonnen hat, wird zunächst der SI berechnet. Dieser Schritt ist notwendig, um die korrekte Lage des Katheters zu verifizieren. Hierzu wird der Quotient aus den Cortisolkonzentrationen der Nebennierenvene und der peripheren Vene gebildet. Liegt dieser über dem Grenzwert (*Cutoff*) von ≥ 2 kann man von einer korrekten Lage des Katheters ausgehen (*Blondin et al. Fortschr Röntgenstr 2015, Funder et al. J Clin Endocrinol Metab 2008, Kline et al. Int Urol Nephrol 2008*). Dies ist in der Annahme begründet, dass das Cortisol ausschließlich, bis auf in wenigen Ausnahmen, in der Nebennierenrinde gebildet wird und dementsprechend ein hoher Konzentrationsgradient bei korrekter Katheterlage zwischen der zentralen und peripheren Blutprobe besteht (*Rossi et al. Hypertension 2014*). Folglich kann eine AVS – Untersuchung, bei welcher der Cortisolquotient unter ≤ 2 liegt, als nicht erfolgreich betrachtet werden.

Anschließend erfolgt die Berechnung des LI aus den Blutproben der Nebennierenvenen mit dem Ziel, eine Lateralisation der übermäßigen Aldosteronsekretion nachzuweisen. Dazu wird in jeder Probe das Verhältnis von Aldosteron zu Cortisol errechnet und anschließend miteinander verglichen ($Aldosteron_{AV\ rechts}$ **:** $Cortisol_{AV\ rechts}$ **/** $Aldosteron_{AV\ links}$ **:** $Cortisol_{AV\ links}$). Liegt der LI ≥ 3 handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um ein APA (*Blondin et al. Fortschr Röntgenstr 2015*).

Es muss an dieser Stelle jedoch festgestellt werden, dass sich derzeit die Durchführung von AVS in den darauf spezialisierten Zentren unterscheidet. So zeigte beispielsweise die AVIS Studie, dass zwei Drittel der Zentren die sequentielle Nebennierenvenenkatheteruntersuchung mit Cosyntropin-Infusion (synthetisches ACTH) bevorzugen, während das andere Drittel die bilaterale simultane Technik ohne ACTH-Stimulierung anwendet (*Rossi et al. J Clin Endocrinol Metab 2012, Rossi et al. Hypertension 2014*). Vorteile der AVS-Untersuchung mit ACTH-Infusion sind die konstante Stimulierung der Nebenniere und einer damit einhergehenden Erhöhung des Konzentrationsgradienten des Cortisols und Aldosterons von zentral nach

peripher (*Blondin et al. Fortschr Röntgenstr 2015*). Dies kann zu einer Erhöhung des SI und LI führen und somit die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Kanülierung der Nebennierenvenen erhöhen. Aufgrund der Erhöhung der Konzentrationsgradienten bei Anwendung der sequentiellen AVS-Technik mit ACTH-Stimulation werden höhere Grenzwerte für die Selektivitäts- und Lateralisationsindizes empfohlen. Für den SI sollte dann ein Grenzwert ≥ 3 und für den LI ≥ 4 festgelegt werden (*Rossi et al. Hypertension 2014*).

Des Weiteren zeigte die AVIS Studie, dass die Benutzung der Indizes und Interpretation der AVS Ergebnisse stark zwischen den verschiedenen Zentren variiert. So wenden die meisten Zentren Lateralisationsindizes zwischen 2 bis 4 ohne und zwischen 2.6 bis 4 mit ACTH-Stimulation an. Circa 67 % der Zentren legten dabei ihre Selektivitäts- und Lateralisationsindizes basierend auf Werten, die in der Literatur beschrieben wurden, fest (*Rossi et al. J Clin Endocrinol Metab 2012*). Es muss also festgehalten werden, dass es derzeit keine einheitlichen Kriterien und exakten Grenzwerte für den LI und SI gibt, sowie auch keinen Wert, der es ermöglicht, zwischen einem Adenom und einer Hyperplasie mit hundertprozentiger Sicherheit zu unterscheiden (*Auchus et al. Horm Metab Res 2010*). Aufgrund der nicht einheitlichen Kriterien und der mangelnden Standardisierung der technischen Durchführung von AVS ist derzeit die Interpretation der Ergebnisse von den verschiedenen Zentren stark erschwert (*Stewart et al. Clinical Endocrinology 2010*).

Abgesehen davon zeigten sich bei der vermeintlich standardisierten Anwendung in den erfahrenen Zentren weitere Limitationen in der AVS-Diagnostik. So warfen Ergebnisse von AVS-Untersuchungen, die trotz anscheinend routinierten Vorgehens erhalten wurden, Widersprüche zur klinischen Erfahrung auf (*Zelinka et al. Kidney Blood Press Res 2012*). Ursachen hierfür können zum einen in der technischen Durchführung oder zum Beispiel durch das seltene Auftreten von Aldosteron- und Cortisol-kosezernierenden Adenomen (A/CPA) erklärt werden (*Späth et al. Eur J Endocrinol 2011*), aber auch daran liegen, dass die derzeit verwendeten Kalkulationsmodelle zur Berechnung des SI und LI hauptsächlich auf Erfahrungen aus klinischen Studien und damit mehr oder weniger auf empirische Daten zurückzuführen sind (*Auchus et al. Horm Metab Res 2010*).

Zum Beispiel nimmt man eine korrekte Positionierung des Katheters in der Nebennierenvene an, wenn der Selektivitätsindex ohne ACTH-Stimulation bei ≥ 2 liegt (*Rossi et al. Hypertension 2014*). Allerdings berücksichtigt eine solche arithmetische Herangehensweise nicht, dass sich neben der bereits im Nebennierenvenenblut vorhandenen Hormonkonzentration zusätzlich noch der Steroidhormongehalt befindet, welcher zuvor der Nebenniere über den arteriellen Blutzufluss zugeführt wurde. Dies kann zu einer Verdünnung der Lateralisationsindizes führen, insbesondere in den Fällen, wo der Selektivitätsindex relativ niedrig ist. Dies bedeutet, dass die aktuell verwendeten Kalkulationsmodelle zur Berechnung einer lateralisierten Aldosteronsekretion nicht berücksichtigen, welche hormonellen Fraktionen der Nebenniere direkt entstammen.

1.5 Ziel der Arbeit

Das derzeit empfohlene und am häufigsten verwendete Kalkulationsmodell zur Bestimmung einer lateralisierten Aldosteronsekretion beruht hauptsächlich auf klinischen Erkenntnissen und damit überwiegend auf empirischen Daten. Es berücksichtigt allerdings nicht, welche hormonellen Fraktionen der Nebenniere direkt entstammen.

Das Ziel der Arbeit ist es daher, dieses und drei weitere Kalkulationsmodelle (siehe Abb. 2) zur Bestimmung einer lateralisierten Aldosteronsekretion bei Nebennierenvenenkatheteruntersuchungen hinsichtlich ihrer Performance, die korrekte Diagnose vorhersagen zu können, systematisch zu untersuchen und zu vergleichen und damit die derzeit verwendeten, klassischen Kalkulationsmodelle auf den Prüfstand zu stellen.

Hierzu sollen die Ergebnisse von 83 AVS-Untersuchungen von insgesamt 70 Patienten mit der definitiven Diagnose PHA retrospektiv geprüft werden. Dazu werden zunächst die Blutproben der Patienten mit jedem Kalkulationsmodell berechnet und anhand dessen die Lateralisierung bestimmt. Anschließend sollen die Ergebnisse mit Hilfe der Patientenakten evaluiert und somit geprüft werden, ob eines der Berechnungsmodelle effektiver, beziehungsweise eine höhere Sensitivität zur Bestimmung der korrekten Diagnose aufweist und somit anderen Berechnungsmodellen überlegen ist.

Insbesondere die Fälle, bei denen eine operative Therapie durchgeführt wurde, sollten besonders intensiv hinsichtlich ihres prä- und postoperativen Verlaufes aufgearbeitet werden.

(A) $$\frac{A_Z}{F_Z}_{\text{rechts}} : \frac{A_Z}{F_Z}_{\text{links}}$$

(B) $$\left[A_Z : \frac{F_Z}{F_P}\right]_{\text{rechts}} : \left[A_Z : \frac{F_Z}{F_P}\right]_{\text{links}}$$

(C) $$\left[\frac{A_Z - A_P}{F_Z - F_P}\right]_{\text{rechts}} : \left[\frac{A_Z - A_P}{F_Z - F_P}\right]_{\text{links}}$$

(D) $$\left[(A_Z - A_P) : \frac{F_Z - F_P}{F_P}\right]_{\text{rechts}} : \left[(A_Z - A_P) : \frac{F_Z - F_P}{F_P}\right]_{\text{links}}$$

Abb. 2 *Grafische Darstellung der vier angewendeten Kalkulationsmodelle. Kalkulationsmodell A ist das derzeit am häufigsten verwendete und empfohlene Kalkulationsmodell. In Formel B wird Cortisol zur Errechnung eines Verdünnungsfaktors benutzt, um auf absolute adrenale Aldosteronkonzentrationen zu korrigieren. Formel C wurde aus Formel A entwickelt und Formel D aus Formel B, um den adrenalen Netto-Auswurf von Steroidhormonen besser abschätzen zu können. Dies wird erreicht, indem die peripheren Hormonkonzentrationen von den adrenalen Hormonkonzentrationen subtrahiert werden. Az: Aldosteron zentral (aus Nebennierenvene); Ap: Aldosteron peripher; Fz: Cortisol zentral (aus Nebennierenvene); Fp: Cortisol peripher*

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es wurde eine unizentrische, retrospektive Studie durchgeführt. Das Patientenkollektiv umfasste 70 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 53 ± 11,6 Jahren, davon 47 % weiblichen Geschlechts, bei denen die gesicherte Diagnose eines primären Hyperaldosteronismus sowohl klinisch als auch laborchemisch vorlag. Bei allen Patienten wurde zwecks Subtypisierung und Ausschluss eines adrenalen Karzinoms eine Magnetresonanz- oder Computertomografie der Nebennieren und anschließend eine Nebennierenvenenkatheteruntersuchung durchgeführt. Die AVS-Untersuchungen wurden alle sequentiell, ohne ACTH-Stimulation von einem erfahrenen Radiologen aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des UKD (Direktor: Prof. Dr. med. Gerald Antoch) durchgeführt. Bei einem Teil der Patienten wurden mehrmalige Katheterisierungsversuche vorgenommen, so dass insgesamt 83 AVS-Interventionen bei dem Patientenkollektiv stattfanden.

2.2 Datenerhebung und statistische Auswertung

Eine Datenquelle neben den Patientenakten bot das elektronische Dokumentationssystem (Medico, Fa. Siemens). Es wurden folgende Parameter erhoben: Alter und Geschlecht der Patienten, systolischer und diastolischer Blutdruckwert, Kalium, Renin und Aldosteron, die Anzahl der antihypertensiven Medikamente zur Berechnung der *Daily Defined Dosage* (DDD), Befunde der CT- oder MRT-Untersuchung und die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung. Bei Patienten, die operiert wurden, erfolgte die Datenerhebung der oben genannten Parameter sowohl prä- als auch postoperativ. Die benötigten Informationen wurden bei allen Patienten aus Arztbriefen, Operationsberichten, radiologischen und histopathologischen Befunden und dem Laborauskunftsprogramm generiert. Die Daten wurden sowohl bei den nicht operierten als auch den operierten Patienten (präoperativ) immer aus dem ersten vorhandenen Arztbrief und vorliegenden Befunden erhoben. Bei den

operierten Patienten erfolgte die Datenerhebung für die postoperativen Parameter zur Beurteilung des postoperativen Verlaufs immer aus dem aktuellsten vorliegenden Arztbrief.

Um das Ziel, einen aussagekräftigen Vergleich der verschiedenen Kalkulationsmodelle hinsichtlich ihrer Performance zu erhalten, wurden die mittels AVS- Untersuchung gewonnenen Blutproben mit jedem der verwendeten Kalkulationsmodelle (Abb. 2) separat berechnet. Anschließend erfolgte anhand der Ergebnisse für jedes Kalkulationsmodell die Bestimmung der Lateralisierung. Sowohl die Resultate der verschiedenen Kalkulationsmodelle als auch alle anderen aus den oben genannten Quellen erhobenen Daten wurden mithilfe des Microsoft Office Excel 2007 Programms (Microsoft, Redmond, WA, USA) erfasst und kodiert. Des Weiteren wurde dieses Programm zur Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen der beschriebenen Parameter (z.B. systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck etc.) benutzt. Außerdem wurde mithilfe der durch das Programm geschaffenen Übersicht bei den operierten Patienten der prä- und postoperative Verlauf evaluiert und anhand dessen eine Einstufung des postoperativen Genesungsprozesses in „geheilt“, „gebessert“ und „nicht gebessert (idem)“ vorgenommen.

Zur Beurteilung der Performance der verschiedenen Kalkulationsmodelle wurden zur Gesamtauswertung des Patientenkollektivs alle 83 AVS-Untersuchungen herangezogen. Bei den gesondert aufgearbeiteten 34 operierten Patienten wurde in dem Fall, dass bei einem Patienten mehrmalige AVS-Untersuchungen durchgeführt wurden, immer die Untersuchung mit dem eindeutigsten Ergebnis verwendet.

Die Studie wurde im Rahmen einer Studie des Conn-Registers und des Netzwerks für die Untersuchung adrenaler Tumoren (www.ensat.org) von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Düsseldorf genehmigt (Nr. 3027/3919).

Bei der weiteren statistischen Auswertung wurden unter anderem Korrelations-koeffizienten berechnet und Bland-Altman-Plots erstellt, um mögliche Hormonfluktuationen während der Nebennierenvenenkatheterisierung zu untersuchen (siehe Abschnitt Hormondiagnostik).

Außerdem wurde für die operierten Patienten eine statistische Auswertung der prä- und postoperativen Parameter (systolischer und diastolischer Blutdruck, Aldosteron- und Reninwerte, Aldosteron-Renin-Quotient, sowie der DDD) vorgenommen. Hierzu wurde im Falle einer Normalverteilung der erhobenen Werte der sogenannte *T-Test* angewendet. Wenn keine Normalverteilung der Werte vorlag, wurde ein nicht parametrischer Test, der *Wilcoxon matched-pairs signed rank test*, durchgeführt und anschließend Graphen über den Zustand vor und nach der Operation erstellt.

Für die Berechnung der Korrelations-Koeffizienten und die statistische Auswertung der operierten Patienten wurde das Statistikprogramm GraphPad Prism für Windows, Version 4 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) benutzt. Die Bland-Altman Plots wurden mit Hilfe der Statistik Software „R“ (The R project for statistical Computing 3.0.2.) erstellt.

2.3 Technik der Nebennierenvenenkatheteruntersuchung

Wie bereits zuvor beschrieben (s.o.), wurden alle AVS-Untersuchungen sequentiell ohne ACTH-Stimulation von einem erfahrenen Radiologen durchgeführt. Als eine der Voraussetzungen für eine hohe Erfolgsquote ist neben der Erfahrung des Radiologen auch eine gute Kenntnis der anatomischen Lage und Normvarianten bezüglich der Einmündung der Nebennierenvenen nötig, da bei fehlender Kenntnis die Abgrenzung zu anderen Gefäßen deutlich erschwert ist. Aus diesem Grunde erfolgte nach Möglichkeit bei allen Patienten vor der Nebennierenvenenkatherteruntersuchung eine Darstellung der Nebennierenvenen mittels einer Computertomografie (mit Kontrastmittel).

Zur selektiven Gewinnung der Nebennierenblutproben erfolgte das Einlegen einer 6F-Schleuse, inguinal in die Femoralvene. Über diese Schleuse wird dann im nächsten Schritt ein 5F- oder 4F-Katheter eingebracht und auf die im CT ermittelte Höhe in der Hohlvene (VCI) vorgeschoben. Anschließend erfolgt eine Rotation des Katheters nach dorsal und die Sondierung der Nebennierenvenen.

Um die rechte Nebenniere zu sondieren, können verschiedene Katheter, beispielsweise ein VAN Katheter (Boston Scientific), benutzt werden. Dies ist ein SIM 1 konfigurierter Katheter, der an der Katheterspitze zusätzliche

Seitlöcher hat, die es ermöglichen, auch bei Anliegen der Katheterspitze an der Venenwand eine Blutentnahme durchzuführen. Sobald der Katheter sich in der Venenmündung befindet, wird dieser einmal um seine Längsachse gedreht, so dass die Spitze dann nach kaudal zeigt und damit sicher in der Nebennierenvene einliegt (*Blondin et al. Fortschr Röntgenstr 2015).*

Bei der linken Nebennierenvene ist in der Regel das Venenkaliber größer, so dass ein Katheter ohne zusätzliche Seitlöcher ausreichend ist. Zum Einsatz kommt hier häufig ein SIM 2 Glidexkatheter. Um die korrekte Lage des Katheters zu dokumentieren, erfolgt eine Injektion von Kontrastmittel (max. 3 ml) in die Venen. Zeigt sich hierbei ein typisches Gefäßbild, wird die Kontrastmittelapplikation beendet (*Blondin et al. Fortschr Röntgenstr 2015*).

2.4 Hormondiagnostik und Selektivitätskriterien

Im Rahmen des diagnostischen Prozedere wurden unter anderem Natriumionen- und Kaliumionenwerte bestimmt. Dies erfolgte im Zentralinstitut für klinische Chemie und Labordiagnostik des UKD (Direktor: Prof. Dr. med. F. Boege).

Außerdem wurden im Rahmen der Hormondiagnostik Cortisol-, Aldosteron- und Reninkonzentrationen im Blut bestimmt.

Die Messungen für die Cortisolwerte erfolgten mit Hilfe des Elektrochemilumineszenz-Immunoassays (Elecsys Analyzer, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland). Serumaldosteronkonzentrationen wurden mittels eines Radio-Immunoassays, der ein Detektionslimit von 11 ng/L hatte (Siemens Healthcare Eschborn, Deutschland), durchgeführt und die Plasmarenin-Konzentrationen wurden mit einem immunoluminometrischen Assay (DiaSorin, Saluggia, Italy) ermittelt.

Die korrekte Positionierung des Katheters und die Sicherstellung der hinreichenden Konzentration von Nebennierenvenenblut wurde durch die Berechnung des Selektivitätsindex (SI) gewährleistet, der als das Verhältnis der Serum Cortisolkonzentration von den Nebennierenblutproben geteilt durch die Serum Cortisolkonzentration von den Blutproben aus der peripheren Vene (*V. femoralis*) berechnet wurde. Eine korrekte Kanülierung bzw. Lage der Katheterspitze wurde angenommen, wenn der SI für Cortisol über dem

Grenzwert von ≥ 2.0 lag. Außerdem wurde dieses Prozedere noch auf die Aldosteronwerte ausgeweitet, mit der Intention herauszufinden, ob sich dann die Erfolgsquote bezüglich der Kanülierung der Nebennierenvenen erhöht.
Um mögliche Fluktuationen der Hormonkonzentrationen während der AVS-Untersuchung zu evaluieren, wurden die Cortisol- und Aldosteronlevel aus den peripheren und zentralen Blutproben miteinander verglichen. Hierzu wurden Korrelations-Koeffizienten berechnet und Bland-Altman-Plots erstellt. Die Korrelationen wurden mit dem Statistikprogramm GraphPad Prism für Windows, Version 4 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) durchgeführt und die Bland-Altman Plots mit der Statistik Software „R“ erstellt.

2.5 Lateralisationskriterien und Kalkulationsmodelle

Der Lateralisations Index (LI) ist das Kriterium, um zu bestimmen, ob eine asymmetrische Hypersekretion von Aldosteron vorliegt oder nicht. Um eine Lateralisation aufgrund eines Aldosteronexzesses zu detektieren, wurden zunächst die Aldosteron zu Cortisol (A/F) Verhältnisse aus den Blutproben beider Nebennierenvenen berechnet und anschließend mit den Ergebnissen der anderen alternativen Kalkulationsmodelle verglichen. Diese berücksichtigen in besserem Maße als andere Formeln den Anteil von Steroidhormonen, welcher der Nebenniere über den arteriellen Schenkel zugeführt wird (siehe Abb. 1) und korrigieren in der Berechnung diesen weitgehend.
Die Diagnose einer unilateralen Aldosteron Hypersekretion wurde formal bestätigt, wenn die A/F-Ratio auf einer Seite mindestens dreimal (≥ 3.0) höher war als die A/F-Ratio auf der gegenüberliegenden Seite.
Wenn die A/F-Verhältnisse in beiden Nebennierenvenen höher waren als die respektiven peripheren A/F-Verhältnisse, aber der LI hierbei unter dem Grenzwert von ≥ 3 lag, wurden diese Ergebnisse als bilaterale Hyperplasie interpretiert.
Anschließend wurden die Ergebnisse der AVS-Untersuchungen mit denen der konventionellen Bildgebung (CT/MRT) verglichen und darauf analysiert, wie oft die Befunde der Bildgebung mit den Ergebnissen der AVS-Untersuchung konkordant waren. Außerdem wurden bei den 34 operierten Patienten die AVS-

Befunde und ihre Konkordanz mit den histopathologischen Befunden verglichen.

Die Befunde der Bildgebung wurden immer dann als korrekt betrachtet, wenn sie ein adrenales Adenom auf der Seite der Lateralisierung anzeigten, die durch die AVS Diagnostik angegeben wurde. Wenn in der Computer- oder Magnetresonanztomografie keine adrenale Läsion detektierbar war und die AVS-Untersuchung ebenfalls keine Lateralisation feststellen konnte, wurde dies ebenfalls als korrekter Befund im Sinne einer bilateralen Hyperplasie gewertet.

Sofern histopathologische Befunde vorhanden waren, wurden diese mit denen der Bildgebung und AVS-Daten verglichen. Auf der Basis dieser Analyse sollte untersucht werden, welches der Kalkulationsmodelle zur Bestimmung einer lateralisierten Aldosteronsekretion bei Nebennierenvenenkatheter-untersuchungen am besten den Ort einer Aldosteronhypersekretion identifiziert.

2.6 Definition für vom PHA geheilte, gebesserte und nicht geheilte Patienten

Patienten wurden als geheilt vom primären Hyperaldosteronismus betrachtet, wenn die postoperativen klinischen Daten eine Normalisierung des Blutdrucks, des Serumkaliums und des Aldosteron-Renin-Quotienten zeigten, und die antihypertensive Therapie komplett eingestellt werden konnte.

Als gebessert und ebenfalls vom PHA geheilt wurden Patienten eingestuft, wenn sie fast normalisierte Blutdruckwerte aufwiesen und die antihypertensive Therapie deutlich reduziert, jedoch noch nicht komplett eingestellt werden konnte.

Entsprechend wurden Patienten als nicht geheilt betrachtet, wenn sich postoperativ keine Normalisierung des Blutdrucks, des Serumkaliums und des Aldosteron-Renin-Quotienten zeigte, und eine Reduzierung der antihypertensiven Therapie auch nicht möglich war.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

3.1.1 Klinische Charakteristika

In diese Studie wurden insgesamt 70 Patienten mit der sowohl klinischen als auch laborchemisch bestätigten Diagnose eines PHA eingeschlossen. Insgesamt wurden 83 AVS-Untersuchungen an diesem Patientenkollektiv durchgeführt. Genaue Angaben zu biologischen und klinischen Basisparametern sind in Tabelle 1 zu finden.

Klinische Basisparameter	**n=70**
Weibliches Geschlecht, Anteil	47 %
Alter (Jahre)	53.0 ± 11.6
Systolischer Blutdruck (mmHg)	157 ± 21
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	92 ± 15
Hypokaliämie	83 %
Serum Aldosteron (ng/l)	201 ± 149
Plasma Renin Konzentration (ng/l)	3.2 ± 3.4
Antihypertensive Medikation (Daily Defined Dosage DDD)	4.6 ± 4.0

Tabelle 1 *Diese Tabelle gibt biologische und klinische Basisparameter wieder. Die Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) wiedergegeben, falls nicht anders beschrieben. Abk: n = Gesamtanzahl der Patienten*

Bei insgesamt 34 Patienten (48,6%) in einem Durchschnittsalter von 52,0 ± 11.3 Jahren, davon 55,9 % weiblichen Geschlechts, wurde eine operative Therapie im Sinne einer unilateralen Adrenalektomie durchgeführt. Von diesen 34 Patienten, die operiert wurden, erhielten 31 (91 %) die endgültige Diagnose eines Aldosteronproduzierenden Adenoms. Die Sicherung der Diagnose erfolgte in allen Fällen durch die histopathologische Aufbereitung der Resektionspräparate durch den Pathologen. Bei zwei Patienten zeigte der

histologische Befund eine adrenale Hyperplasie und in einem Fall konnte keine abschließende Diagnose gestellt werden, da kein pathologischer Bericht auffindbar war. Beim Vergleich der prä- und postoperativen klinischen Daten zeigte sich bei fünfzehn Patienten (44,1 %) eine Normalisierung des Blutdrucks, des Aldosteron-Renin-Quotienten und des Serumkaliums. Außerdem konnten diese Patienten ihre antihypertensive Therapie komplett einstellen, so dass die Patienten als vollständig geheilt betrachtet werden konnten (siehe Tabelle 2 und Abbildung 3). Bei weiteren sechzehn Patienten (47,1 %) wiesen die Daten ebenfalls auf eine Heilung vom PHA hin und zeigten eine deutliche Besserung bezüglich der arteriellen Hypertonie (siehe Tabelle 2 und Abbildung 4). Bei zwei Patienten (5,9 %) konnte keine Verbesserung bezüglich der Hypertonie festgestellt werden und eine Verminderung der Anzahl an Antihypertensiva war trotz einer Verminderung des Mineralokortikoidexzesses nicht möglich (siehe Tabelle 2). Ein Patient konnte aufgrund fehlender Daten nicht abschließend bewertet werden.

	SBD (mmHg)	**DBD** (mmHg)	**Kalium↓** (%)	**Aldo** (ng/l)	**Renin** (ng/l)	**DDD**	**ARQ** (ng/l)
geheilt							
vorher	158.3 ± 25.0	95.1 ± 11.3	86.7	226.5 ± 148.5	3.1 ± 2.5	5.24 ± 4.88	118.7 ± 135
nachher	123.1 ± 10.9	80.8 ± 7.2	13.3	45.3 ± 40.4	25.1 ± 42.4	0.24 ± 0.73	6.5 ± 5.4
	P=0.0045	*P*=0.0033		*P*=0.0049	*P*=0.0087	*P*=0.0007	*P*=0.0010
verbessert							
vorher	157.9 ± 17.8	83.5 ± 12.3	93.8	204.0 ± 118.6	2.0 ± 1.4	5.68 ± 3.63	140.4 ± 94.9
nachher	128.6 ± 15.2	78.2 ± 6.1	6.3	27.8 ± 17.3	58.5 ± 93.1	3.56 ± 2.19	2.8 ± 4.6
	P=0.0043	*P*=0.1902		*P*=0.0625	*P*=0.0625	*P*=0.0054	*P*=0.0625
ambivalent*							
vorher	145.0	78.0	100	236.0	2.2	4.71	62.1
nachher	149.5	94.0	50	246.0	3.2	3.90	76.9

Tabelle 2 *Diese Tabelle zeigt klinische prä- und postoperative Daten von Patienten, bei denen eine unilaterale Adrenalektomie durchgeführt wurde. Die Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung wiedergegeben, falls nicht anders beschrieben. * Die Standardabweichung und der Signifikanzwert (P-value) wurden nicht berechnet (N=2). Aldo – Aldosteron, DBD – Diastolischer Blutdruck, SBD – systolischer Blutdruck, Kalium↓ = Hypokaliämie, ARQ – Aldosteron-Renin-Quotient*

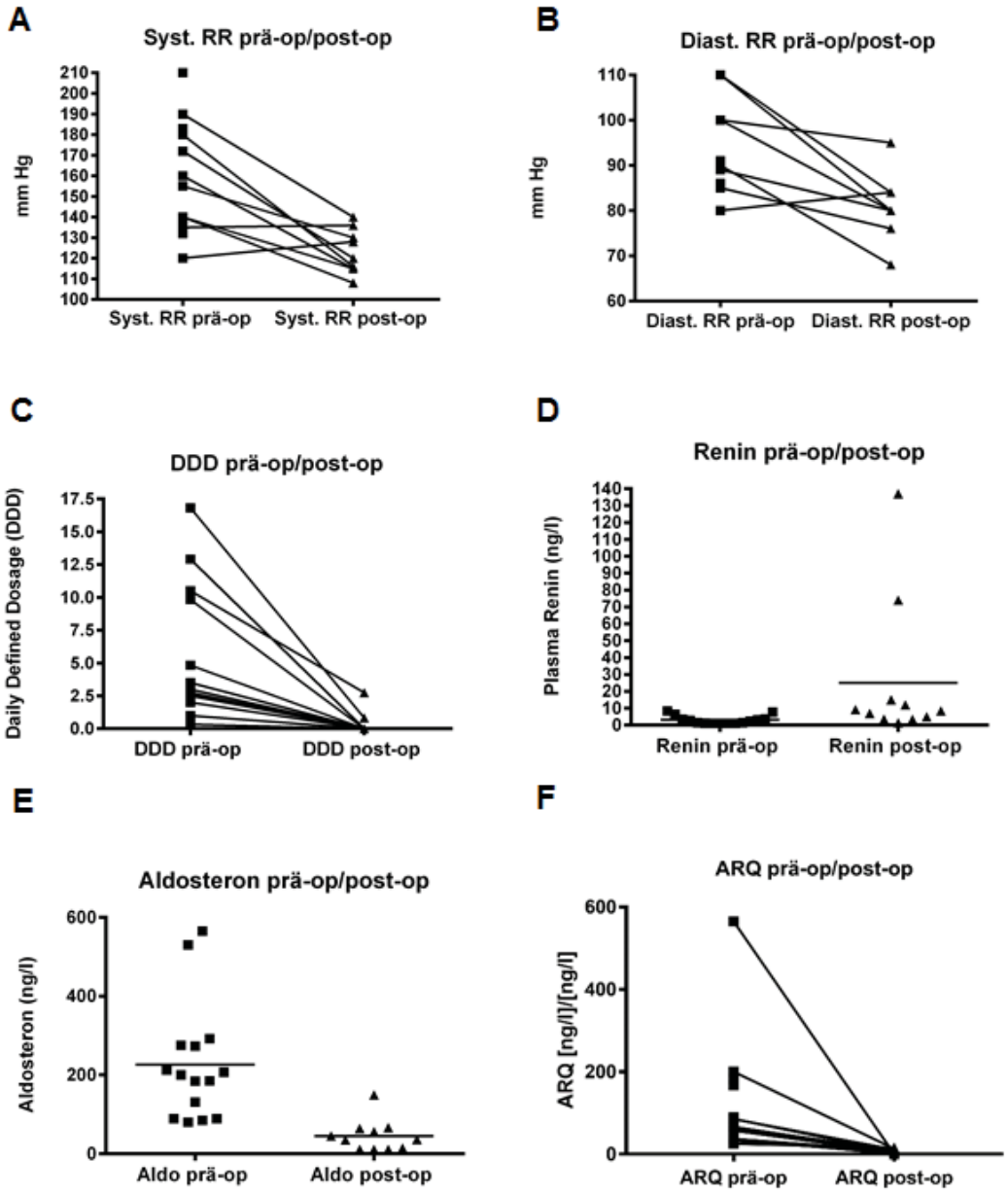

Abb: 3 *Die Abbildungen A-F zeigen den Zustand der als vom PHA geheilt eingestuften Patienten vor und nach der Operation. Feld A zeigt den systolischen Blutdruck, Feld B den diastolischen Blutdruck, Feld C die* Daily Defined Dosage*, Feld D Serumreninkonzentrationen, Feld E Aldosteronkonzentrationen und Feld F das Aldosteron-Renin-Verhältnis jeweils vor und nach der Operation. Alle Parameter haben sich signifikant verändert (siehe Tabelle 2). RR = Blutdruck; ARQ = Aldosteron-Renin-Quotient; die horizontalen durchgängigen Linien in den Feldern D-E repräsentieren den Mittelwert; prä-op = vor der Operation; post-op = nach der Operation; op = Operation*

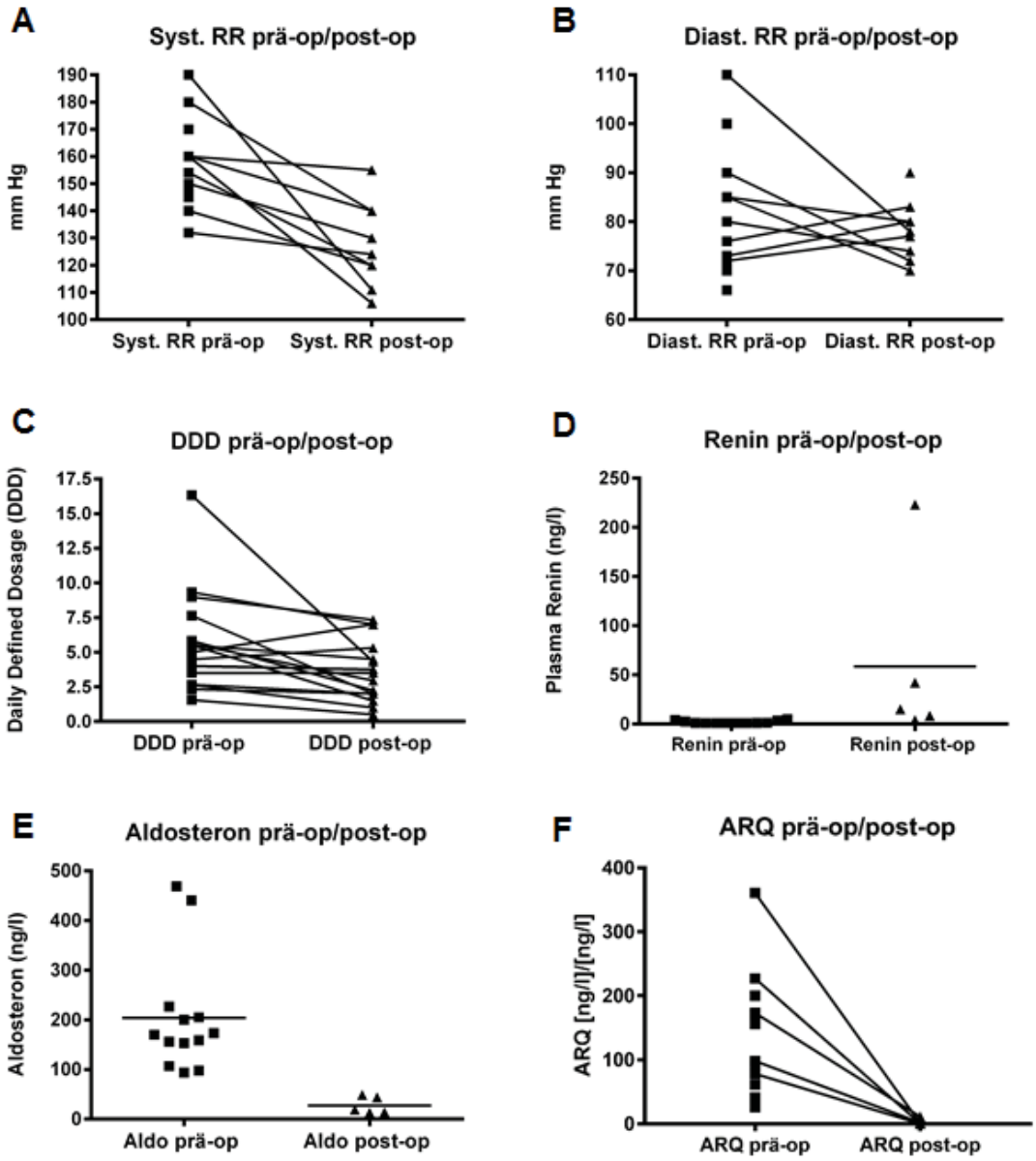

Abb: 4 *Die Abbildungen A-F zeigen den Zustand der als gebessert eingestuften Patienten vor und nach der Operation. Feld A zeigt den systolischen Blutdruck, Feld B den diastolischen Blutdruck, Feld C die* Daily Defined Dosage, *Feld D Serumreninkonzentrationen, Feld E Aldosteronkonzentrationen und Feld F das Aldosteron-Renin-Verhältnis jeweils vor und nach der Operation. Alle Parameter haben sich signifikant verändert (siehe Tabelle 2) RR = Blutdruck; ARQ = Aldosteron-Renin-Quotient; die horizontalen durchgängigen Linien in den Feldern D-E repräsentieren den Mittelwert; prä-op = vor der Operation; post-op = nach der Operation; op = Operation*

3.2 Ergebnisse AVS

3.2.1 Erfolgsquote der AVS-Untersuchungen

Wenn der Quotient aus den Cortisolkonzentrationen der Nebennierenvene und der peripheren Vene über dem Grenzwert (Cutoff) von ≥ 2 lag, wurde von einer korrekten Lage des Katheters ausgegangen und die AVS-Untersuchung als erfolgreich gewertet. Legte man dieses Kriterium für die insgesamt 83 durchgeführten AVS-Untersuchungen zu Grunde, lag die Gesamterfolgsquote bei 80,7 %. Falls man einen Selektivitätsindex von ≥ 2 auch noch zusätzlich auf die Aldosteronkonzentrationen anwandte, zeigte sich sogar eine Gesamterfolgsquote von 90,4 %.

Von den 83 AVS-Untersuchungen zeigten 57 (68,7 %) eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen der konventionellen Bildgebung (CT, MRT) und dienten somit als Grundlage für die Entscheidung der weiterführenden Therapie. Bemerkenswerterweise entschieden sich in 7 Fällen Patienten gegen eine operative Therapie, obwohl die Ergebnisse der AVS-Untersuchung eine eindeutige Lateralisation anzeigten und zusätzlich eine Übereinstimmung mit den Resultaten der Bildgebung vorlag.

3.2.2 Fluktuationen von Hormonkonzentrationen

Bei der Auswertung zur Untersuchung von Schwankungen der Hormonkonzentrationen während des AVS zeigte sich eine signifikant positive Korrelation von Cortisol- und Aldosteronkonzentrationen in den Blutproben aus der peripheren Vene, die parallel zu den Blutproben aus den Nebennierenvenen gewonnen wurden.

Die Korrelation der peripheren Cortisolkonzentrationen (r=0.9101, P<0,0001) war im Vergleich zu den Korrelationen der peripheren Aldosteronkonzentrationen (r=0,8961, P<0,0001) und Aldosteron zu Cortisolkonzentrationen (r=0,8826, P<0,0001) überlegen (siehe Abbildung 5).

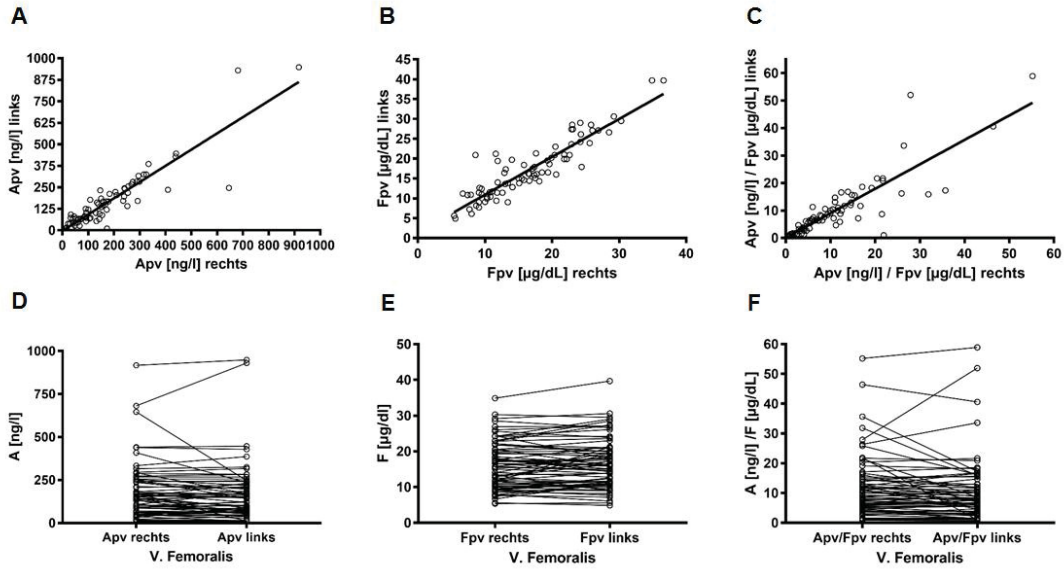

Abb: 5 *Die Felder A-C zeigen die Korrelation zwischen Aldosteron (Feld A), Cortisol (Feld B) und Aldosteron zu Serumcortisolkonzentrationen (Feld C), die aus der* V. femoralis *gleichzeitig während der Kanülierung der linken und rechten Nebennierenvene entnommen wurden. Felder D-F zeigen paarig die Aldosteron- (Feld D), Cortisol- (Feld E) und Aldosteron zu Cortisolkonzentrationen (Feld F) der peripheren Blutproben, welche parallel während der Entnahme der Blutproben aus der linken und rechten Nebennierenvene gewonnen wurden. Az: Aldosteron zentral; Fz: Cortisol zentral; pv – periphere Vene (Femoralvene)*

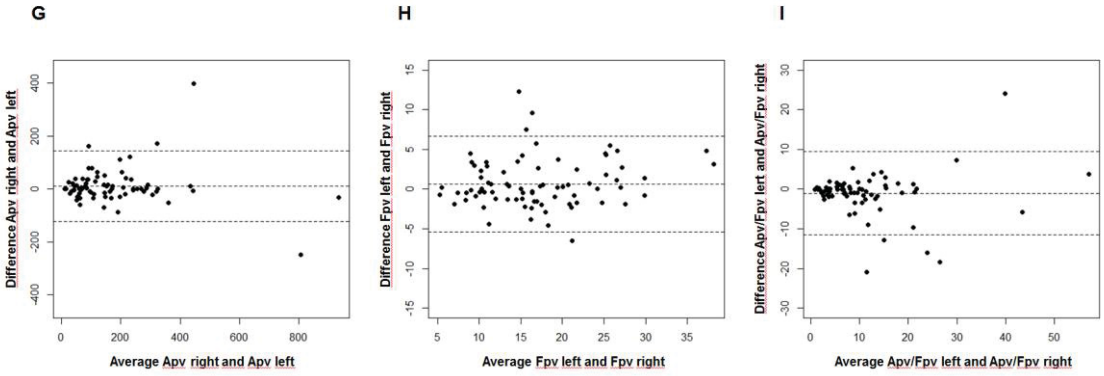

Abb. 6 *Die Felder G-I zeigen Bland-Altman-Plots von den peripheren Aldosteron- (Feld A) und Cortisolkonzentrationen (Feld B) sowie auch Aldosteron zu Cortisol Verhältnisse (Feld C), die parallel während der Kanülierung der rechten und linken Nebennierenvene bestimmt wurden. Die gestrichelten Linien zeigen die Standardabweichung (SD) und die mittlere Linie den Mittelwert. Die X-Achse zeigt den Durchschnitt der beiden verglichenen Werte. Die Differenz zwischen den Werten wird auf der Y-Achse wiedergegeben. A – Aldosteron, F – Cortisol, pv – periphere Vene (Femoralvene)*

3.3 Vergleich der vier Kalkulationsmodelle

Beim Vergleich der vier Kalkulationsmodelle zeigt sich, dass die Modelle A und B eine niedrigere Übereinstimmungsrate mit den Resultaten der konventionellen Bildgebung aufweisen als die Berechnungsmodelle C und D (siehe Tabelle 3).

Kalkulations-modelle	**Passend mit CT/MRT**	**Passend mit CT/MRT**	**Passend mit Pathologie**
Modell A	n=54 (65.1 %)	n=24 (70.6 %)	n=32 (94.1 %)
Modell B	n=54 (65.1 %)	n=24 (70.6 %)	n=32 (94.1 %)
Modell C	n=56 (67.5 %)	n=25 (73.5 %)	n=33 (97.1 %)
Modell D	n=57 (68.7 %)	n=25 (73.5 %)	n=33 (97.1 %)
Anzahl der Untersuchungen	83	34*	34*

Tabelle 3. *Diese Tabelle demonstriert die Performance der untersuchten Kalkulationsmodelle. Die Ergebnisse werden als absolute Werte und in Prozent angegeben. *Auswertung schließt nur Patienten ein, die operiert wurden.*

Diese Beobachtung zeigt sich sowohl bei der Untersuchung aller 83 durchgeführten AVS-Untersuchungen als auch bei den 34 Patienten, die operiert und nochmals separat analysiert wurden. Wie vorher erwartet, zeigte sich, dass die konventionelle Bildgebung die Prävalenz von Aldosteron produzierenden Adenomen unterbewertet (*Rossi et al. Hypertension 2014).*

Bei der Auswertung der 34 operierten Patienten zeigt sich in 10 Fällen (29,4 %), bei Anwendung der Berechnungsmodelle A und B, dass es keine Übereinstimmung zwischen den Befunden der Computer- oder Magnetresonanztomografie und den Befunden der AVS-Untersuchung gibt. Wenn Kalkulationsmodelle C und D benutzt werden, findet sich nur in 9 Fällen (26,5 %) keine Übereinstimmung zwischen den radiologischen Befunden und der AVS-Untersuchung. Bei diesen neun Patienten wurde eine unilaterale Adrenalektomie durchgeführt, obwohl in der radiologischen Bildgebung keine adrenale Läsion, e.g. ein Adenom auf der Seite der exzessiven

Aldosteronsekretion, nachgewiesen werden konnte. Von diesen neun Patienten konnten post-operativ drei Patienten als geheilt vom primären Hyperaldosteronismus eingestuft werden. Bei weiteren vier Patienten zeigte sich eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der arteriellen Hypertonie. Die verbliebenen zwei Patienten (5,9 %) konnten von der operativen Therapie nicht profitieren. Es fand sich keine postoperative Besserung.

Bei der Auswertung der histopathologischen Befunde zeigen sich ebenfalls Unterschiede bei der Performance zwischen den Kalkulationsmodellen. Die Modelle C und D weisen hierbei eine leichte Überlegenheit gegenüber den Modellen A und B auf (Tabelle 3).

Das bessere Abschneiden der Berechnungsmodelle C und D wird jedoch nur dann beobachtet, wenn zwei separate periphere Blutproben parallel zur Kanülierung der respektiven Nebennierenvenen entnommen werden.

Wenn die peripheren Cortisolwerte gegeneinander ausgetauscht werden, ändern sich die Ergebnisse von Berechnungsmodell C und D dahingehend, dass beispielsweise die Übereinstimmungsrate mit den Befunden der Bildgebung abnehmen und nur noch bei 65,1 % für Modell C und 62,7 % für Modell D liegen. Bei der Anwendung von Rechenmodell B können keine Veränderungen in dieser Hinsicht (65,1 %) beobachtet werden. Diese Tatsache gilt für alle 83 analysierten AVS-Untersuchungen.

Die Aufarbeitung der 42 AVS-Untersuchungen der nicht operierten Patienten ergab bei insgesamt 28 Fällen (66,7 %) eine Übereinstimmung mit den Befunden der CT/MRT-Untersuchung. Bei elf Fällen der nicht operierten Patienten (26,2 %) zeigte die AVS-Untersuchung keine Kongruenz mit der Bildgebung. Vielmehr zeigte diese eine adrenale Läsion auf der gegenüberliegenden Seite an. Bei den verbliebenen drei nicht operierten Patienten (7,1 %) fand sich im AVS eine Lateralisierung, welche jedoch weder durch ein CT/MRT, noch durch die Histopathologie und follow-up-Untersuchung bestätigt werden konnte, da sich diese Patienten gegen eine Operation entschieden.

4 Diskussion

Der primäre Hyperaldosteronismus stellt mit einer Prävalenz von circa 5-13 % die häufigste Ursache für eine sekundär bedingte Hypertonie dar und geht zusätzlich mit einem erhöhten Risiko für zerebro-, kardio- und renovaskuläre Komplikationen einher (*Kempers et al. Ann Intern Med 2009, Mulatero et al. J Clin Endocrinol Metab 2004, Fardella et al. J Clin Endocrinol Metab 2000, Rossi et al. J Am Coll Cardiol 2006, Schirpenbach et al. Dtsch Arztebl Int 2009).* Die zwei Hauptursachen für einen PHA sind das unilaterale Aldosteronproduzierende Adenom und die bilaterale Nebennierenrindenhyperplasie. Um zwischen diesen beiden Entitäten zu unterscheiden, stellt die Nebennierenvenenkatheteruntersuchung derzeit die diagnostische Methode der Wahl dar und hat damit einen wesentlichen Einfluss auf die weiterführende Therapie (*Funder et al. J Clin Endocrinol Metab 2008, Nishikawa et al. Endocr J. 2011, Monticone et. Al. J Clin Endocrinol Metab 2014)*.

In der Literatur wird für die Nebennnierenvenenkatheteruntersuchung eine Sensitivität von bis zu 97 % beschrieben, wenn die selektive Kanülierung und Blutentnahme aus den Nebennierenvenen erfolgreich gelingt (*Daunt et al. Radiographics 2005, Kahn et al. Tech Vasc Interventional Rad 2010*).

Jedoch ist die AVS-Untersuchung technisch sehr anspruchsvoll und scheitert unter anderem häufig daran, dass die rechte Nebennierenvene nicht selektiv sondiert werden kann (*Vonend et al. DMW 2007, Blondin et al. Fortschr Röntgenstr 2015*), so dass große Schwankungen von 42 – 98% bezüglich der Erfolgsquote zwischen den großen spezialisierten Zentren beschrieben werden (*Stewart et al. Clin Endocrinol 2010*).

Wichtig bezüglich der Schwankungen und der mangelnden Etablierung von Sensitivitätsraten ist hierbei auch, dass letztere nicht adäquat festgestellt werden können. Dies ist unter anderem dadurch begründet, dass Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer bilateralen Hyperplasie normalerweise nicht operiert werden und es dementsprechend zu keiner histopathologischen Aufbereitung und damit auch zu keiner abschließenden Bestätigung der Diagnose kommt.

Darüber hinaus gibt es Anhaltspunkte, dass die derzeitige Stufendiagnostik bezüglich des PHA in unmittelbarer Nähe der Nachweisgrenze arbeitet. So konnte die PAPY-Studie aufzeigen, dass die Sensitivität und Spezifität des Captopril- und Kochsalzbelastungstests zur Verifikation für den primären Hyperaldosteronismus lediglich moderat bzw. unbefriedigend sind, da es zu Überschneidungen der Testergebnisse von Patienten mit und ohne APA kommen kann (*Rossi et al. Hypertension 2007*).

Dies kann gegebenenfalls sogar zu der Diagnose einer bilateralen Hyperplasie führen, obwohl bei den Patienten zwar eine Hypertonie, aber kein PHA vorliegt. In der abschließenden Bewertung dieser Studie kamen die Autoren sogar zu der Schlussfolgerung, dass beide Tests sich nicht zur Bestätigung, sondern vielmehr zum Ausschluss eines APAs eignen und dementsprechend als Ausschlusstests angesehen werden sollten.

Andere Studien vertreten ebenfalls die Ansicht, dass insbesondere für den Kochsalzbelastungstest niedrigere Grenzwerte, als beispielsweise für den Fludrocortison-Supressionstest, zur Erkennung eines unilateralen PHAs bei einer signifikanten Anzahl von Patienten in Erwägung gezogen werden sollten, und diskutieren auch die Möglichkeit, dass kleine APAs als bilaterale Erkrankung in einem frühen Erkrankungsstadium wahrgenommen werden könnten (*Gouli et al. Eur J Clin Invest 2011, Willenberg et al. Horm Metab Res 2012, Pappa et al. J Clin Endocrinol Metab 2012*).

Nicht nur bei den Bestätigungstests besteht Bedarf an größerer Zuverlässigkeit durch Verfeinerung, auch die Nebennierenvenenkatheteruntersuchung ist noch deutlich vom Optimum an diagnostischer Eindeutigkeit entfernt. So kann die Gewinnung von aussagekräftigen Ergebnissen direkt durch Aldosteron- und Cortisol-kosezernierende Nebennierenadenome (A/CPAs) aufgrund von technischen Problemen oder beispielsweise durch anatomische Anomalien der Nebennierenvenen erschwert werden (*Späth et al. Eur J Endocrinol 2009, Zelinka et al. Kidney Blood Press Res 2012, Rossi et al. Hypertension 2014*).

Eine andere Studie kam zu dem Ergebnis, dass, wenn die freien Metanephrine im Plasma anstelle des Cortisols bestimmt werden, die Erfolgsquote besonders bei AVS-Untersuchungen ohne ACTH-Stimulation höher ausfällt, da der mit Cortisol errechnete Selektivitätsindex zur Bestimmung der korrekten

Katheterlage niedrigere Sensitivitätsraten im Vergleich zu dem errechneten SI mit Metanephrinen zeigte (*Dekkers et al. Hypertension 2013*).

Außerdem fand kürzlich eine Arbeitsgruppe heraus, dass die Anwendung einer 11C-Metmomidate-basierten PET-CT-Untersuchung zur Detektion von adrenokortikalen Tumoren ebenfalls eine hohe Sensitivität aufweist und somit eine Alternative zur Nebennierenvenenblutentnahme darstellen könnte (*Hennings et al. Langenbecks Arch Surg 2010, Burton et al. J Clin Endocrinol Metab 2012*).

Ob die derzeit etablierten und angewendeten Methoden bezüglich der Nebennierenvenenkatheteruntersuchung optimal sind, wird in der hier vorliegenden Studie nicht wissenschaftlich aufgearbeitet und in Frage gestellt. In dieser Studie wird das derzeit empfohlene und am häufigsten verwendete Kalkulationsmodell A, sowie das Kalkulationsmodell B zur Errechnung des Lateralisationsindex (LI) zur Bestimmung einer lateralisierten Aldosteronsekretion bei Nebennierenvenenkatheteruntersuchungen auf den Prüfstand gestellt und mit alternativen Berechnungsmodellen verglichen (siehe Abb. 1, Seite 11).

Bei der Auswertung zeigt sich, dass die Kalkulationsmodelle C und D etwas besser abschneiden als die Berechnungsmodelle A und B. Die geringfügig besseren Ergebnisse der Kalkulationsmodelle C und D lassen sich dahingehend interpretieren, dass die Subtraktion der peripheren Hormonkonzentrationen vom venösen adrenalen Ausfluss besser den Anteil von Hormonen, welcher direkt von den Nebennieren ausgeschüttet wird, charakterisiert. Eine alternative Erklärung könnte auch sein, dass circa 80-90 % des gesamten Serumcortisols vornehmlich an das *cortisol-binding protein (CBG)* gebunden ist (*Dhillo et al. European Journal of Endocrinology 2002*). Das wiederum führt zu einem hohen *signal-to-noise* Ratio für Cortisol im Nebennierenvenenausfluss mit einem relativ niedrigen Selektivitätsindex. Zieht man die gesamte periphere Cortisolkonzentration von den Hormonkonzentrationen, welche aus dem Nebennierenvenenblut erhalten wurden, ab, kann dies gegebenenfalls zu einer Erhöhung des *signal-to-noise* Verhältnisses führen.

Dieser Ansatz würde auch erst kürzlich gemachte Beobachtungen erklären, dass einige andere Metabolite, welche ebenfalls von der Nebenniere

ausgeschüttet werden, im Gegensatz zu Cortisol eine bessere Performance bezüglich der Selektivität zeigen (*Dekkers et al. Hypertension 2013, Peitzsch et al. J Steroid Biochem Mol Biol 2015*).

Dennoch haben die Kalkulationsmodelle A und B Vorteile, da sie schnell und einfach für die routinierte Berechnung des Lateralisationsindex (LI) zu nutzen sind. Bei der Auswertung zeigt sich, dass beide Berechnungsmodelle sehr gut funktionieren, solange die Cortisolgradienten von zentral nach peripher hoch sind.

In der Praxis stellt die Berechnung des LI mit den Kalkulationsmodellen C und D eine komplexere Aufgabe dar. Allerdings berücksichtigen diese besser als die Kalkulationsmodelle A und B die hormonellen Fluktuationen, die beispielsweise durch Stress oder zirkadiane Schwankungen während der AVS-Untersuchung bedingt sein können. In der Tat muss man feststellen, dass der Einfluss der Subtrahenden bei den Modellen C und D abnimmt, je höher die Gradienten von zentral nach peripher werden.

Bei Formel A zeigten sich die Grenzen der Funktionalität, wenn die zentralen Aldosteronkonzentrationen im Verhältnis zu den zentralen Cortisolkonzentrationen niedrig waren und wenn die Selektivität bezüglich der Nebennierenvenenkanülierung gering war.

Deshalb muss man feststellen, dass dieses Kalkulationsmodell stärker von der korrekten Lage des Katheters abhängig ist als die Berechnungsmodelle C und D.

Die Kalkulationsmodelle C und D liefern nur dann zuverlässige Ergebnisse, wenn die Aldosteronkonzentration aus dem Nebennierenvenenblut ausreichend höher ist als die entsprechende Aldosteronkonzentration in der Femoralvene. Dennoch kann aus den vorhandenen Daten kein minimaler unterer Grenzwert für den Aldosteronkonzentrationsgradienten von zentral nach peripher etabliert werden.

Da das Kalkulationsmodell A insbesondere von der korrekten Katheterpositionierung abhängig und auf hohe zentrale Aldosteron zu Cortisol Gradienten angewiesen ist, wäre es von Interesse, wie das Berechnungsmodell A in einer Studie abschneiden würde, bei der die selektive Nebennierenvenenblutentnahme mit ACTH-Stimulation durchgeführt wird. Die Vorteile der pharmakologischen Stimulation während der AVS-Untersuchung

bestehen unter anderem darin, dass die konstante Stimulierung der Nebennieren zu einer Erhöhung der Konzentrationsgradienten für Aldosteron und Cortisol von zentral nach peripher führt und damit auch die Feststellung der selektiven Kanülierung erleichtert (*Rossi et al Hypertension 2014*).

Aufgrund dieser Tatsache könnte man annehmen, dass in einer solchen Studie das Modell A vermutlich besser abschneiden würde als in der hier vorliegenden Studie. Bei einer solchen Studie wäre auch das Abschneiden der Kalkulationsmodelle C und D von Interesse, da der Einfluss der Subtrahenden - wie oben beschrieben - abnimmt, je höher die Gradienten von zentral nach peripher werden und sich damit das vermeintlich etwas bessere Abschneiden dieser Modelle nivellieren könnte. Allerdings hat die Stimulation mit ACTH einen Nachteil, da nicht nur krankes, sondern auch gesundes Nebennierengewebe mit einer gesteigerten Aldosteronsekretion reagiert. Hierdurch kann es zu einer Verwischung des Unterschiedes zwischen unilateraler und bilateraler Erkrankung und damit zu Fehlinterpretationen und falschen Diagnosen kommen (*Blondin et al. Fortschr Röntgenstr 2015*).

Eine weitere interessante Beobachtung war, dass allem Anschein nach die beiden Kalkulationsmodelle C und D sogar dann noch funktionieren, wenn der Selektivitätsindex niedrig und unter dem Grenzwert von ≥ 2,0 lag, da sie auch dann noch ein Ergebnis aufzeigten, welches von der konventionellen Bildgebung her zu erwarten war.

In dem ausgewerteten Patientenkollektiv gilt diese Beobachtung für drei Fälle. Der Mittelwert für den Selektivitätsindex lag in diesen drei Fällen bei 1,76.

Bei weiterer Betrachtung der Ergebnisse zeigt sich außerdem, dass im Fall des einen operierten Patienten mithilfe der Kalkulationsmodelle C und D die korrekte Lateralisierung der Aldosteronhypersekretion bestimmt werden konnte, und die Verdachtsdiagnose einer unilateralen Erkrankung im Sinne eines APAs durch den Befund der histopathologischen Untersuchung bestätigt wurde. Im selben Fall zeigten die Kalkulationsmodelle A und B hingegen eine bilaterale Aldosteronsekretion im Sinne einer bilateralen Hyperplasie an.

Allerdings war dies der einzige Patient (3 %) in der Subkohorte von den insgesamt 34 Patienten, die aufgrund des Verdachts einer unilateralen Erkrankung operiert wurden, bei dem sich ein Unterschied in der Performance der verschiedenen Kalkulationsmodelle zeigte.

Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass es einen (Selektions)Bias bei der Entscheidungsfindung hinsichtlich der Auswahl von zu operierenden Patienten in Richtung eindeutigerer Ergebnisse bezüglich der Bildgebung und AVS-Untersuchungen gab.

Mehrere Studien zeigten, dass die Sensitivität der konventionellen Bildgebung, kleine Aldosteronproduzierende adrenale Läsionen zu erfassen, niedrig ist (*Kline et al. Int Urol Nephrol 2008, Rossi et al. Hypertension 2014, Kempers et al. Ann Intern Med. 2009*). Außerdem wird in der Literatur beschrieben, dass die Ergebnisse der CT- oder MRT- Untersuchung bei vielen Patienten häufig nicht mit denen der AVS-Untersuchung übereinstimmen (*Harper et al QJM 1999, Magill et al. J Clin Endocrinol Metab. 2001*).

Ein systematischer Review ergab, dass bei 37,8 % von 950 analysierten Patienten keine Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der konventionellen Bildgebung und der AVS-Untersuchung bestand, und diese wären somit einer falschen Therapie unterzogen worden, wenn die CT- oder MRT-Bildgebung als alleiniges Diagnostikum zum Nachweis der Quelle des Aldosteronexzesses verwendet worden wäre. Demnach wären 14,6 % der Patienten operiert worden, obwohl keine unilaterale Erkrankung, sondern eine bilaterale Hyperplasie vorlag. In 3,9 % der Fälle wäre eine Operation auf der falschen Seite erfolgt und weiteren 19,1 % der Patienten wäre eine operative Therapie vorenthalten worden, obwohl eine lateralisierte Aldosteronsekretion vorlag (*Kempers et al. 2009*).

Auch die hier vorliegende Auswertung der an der Universitätsklinik Düsseldorf erhobenen Daten zeigt, dass die konventionelle Bildgebung die Prävalenz von Aldosteron produzierenden Adenomen unterbewertet und es eine große Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der konventionellen Bildgebung und denen der AVS-Untersuchungen gibt. Diese Diskrepanz liegt, je nachdem welches Kalkulationsmodell angewendet wird, zwischen 31,3 und 34,9 % in der Gesamtauswertung. Beim Vergleich der Kalkulationsmodelle zeigen die Modelle C und D, sowohl bei der Gesamtauswertung als auch bei der separaten Auswertung der operierten Patienten, ein leicht besseres Abschneiden als die Kalkulationsmodelle A und B.

Bei dem operierten Patientenkollektiv wurde in neun Fällen, obwohl keine Übereinstimmung zwischen den radiologischen und AVS-Befunden vorlag, eine

Operation durchgeführt, da bei diesen neun Patienten eine eindeutige Lateralisation in der AVS-Untersuchung nachgewiesen werden konnte. Von diesen neun Patienten konnten drei als geheilt eingestuft werden und bei weiteren vier Patienten zeigte sich eine deutliche Besserung hinsichtlich der arteriellen Hypertonie. Zwei der Patienten konnten von der Operation allerdings nicht profitieren. Hätte man die konventionelle Bildgebung als alleiniges Diagnostikum gewählt und anhand dessen die weiterführende Therapie entschieden, wären diese neun Patienten entweder gar nicht oder auf der falschen Seite operiert worden.

Es bleibt festzustellen, dass die Übereinstimmung der CT/MRT-Befunde mit den Ergebnissen der AVS-Untersuchung bei der Subkohorte der operierten Patienten mit 70,6 % bei Anwendung der Kalkulationsmodelle A und B und 73,5 % für die Modelle C und D relativ moderat ist. Auch bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs zeigt sich, dass die Kalkulationsmodelle C und D etwas besser abschnitten; trotzdem liegt bei Betrachtung aller 83 AVS-Untersuchungen die Übereinstimmungsrate mit den bildgebenden Verfahren auf alle Berechnungsmodelle bezogen knapp unter 70 %. Es bleibt daher generell festzustellen, dass die Bildgebung nicht als alleiniges Kriterium zur Entscheidung über die weiterführende Therapie herangezogen werden sollte.

Dennoch haben die bildgebenden Verfahren ihre Berechtigung, und bei allen Patienten mit der Diagnose eines PHAs sollte zwecks Subtypisierung, zum Ausschluss eines Nebennierenrindenkarzinoms, sowie zur Darstellung der anatomischen Verhältnisse und Position, insbesondere der rechten Nebennierenvene, vor der AVS-Untersuchung eine CT- oder MRT-Untersuchung durchgeführt werden (*Rossi et al. Hypertension 2014, Funder et al. J Clin Endocrinol Metab 2016*).

Laut der AVIS Studie (*Rossi et al. Hypertension 2012*) legten 67 % der Zentren die Grenzwerte für den Selektivitäts- und Lateralisationsindex basierend auf Werten fest, die in der Literatur beschrieben wurden. 11 % der Zentren machten ihre Entscheidung bezüglich der Selektivitätskriterien abhängig von einer Grenzwertoptimierungskurve (*Receiver Operating Characteristic (ROC)*), weitere 11 % benutzten den Youden Index und 11 % der Zentren legten die Grenzwerte für den SI und LI anhand von empirischen Daten fest.

Laut der aktuellen Expertenmeinung wird ein Grenzwert von ≥ 2,0 für den SI und für den LI von mindestens ≥ 2,0 empfohlen, wenn die Nebennierenvenen-katheteruntersuchung sequentiell und ohne ACTH-Stimulation durchgeführt wird (*Rossi et al. Hypertension 2014*).

In der vorliegenden Studie wurde ein Grenzwert für den Selektivitätsindex von ≥ 2,0 und für den Lateralisationsindex ein restriktiverer Grenzwert von ≥ 3,0 festgelegt. Die Erfolgsquote für die selektive Kanülierung beider Nebennierenvenen lag für die insgesamt 83 durchgeführten AVS-Untersuchungen bei 80,7%. Falls man einen Selektivitätsindex von ≥ 2 auch noch zusätzlich auf die Aldosteronkonzentrationen anwandte, zeigte sich sogar eine Gesamterfolgsquote von 90,4%. Da eine erfolgreiche AVS-Untersuchung direkt von der Kanülierung beider Nebennierenvenen abhängig ist, sollte die Möglichkeit, die Aldosteronkonzentrationen zur Etablierung der Selektivität zu nutzen, in der Zukunft berücksichtigt werden und in weiteren Studien überprüft werden, ob ähnliche Steigerungen der Erfolgsquote dadurch möglich sind.

Es muss in Erwägung gezogen werden, dass die Festlegung von höheren Grenzwerten für den LI zu einer engeren Auswahl von Patienten führen könnte, die aber eine höhere Chance hätten, durch eine Operation geheilt zu werden, was wiederum zu einer Bias der Ergebnisse führen könnte. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient irrtümlich operiert wird bzw. nicht von der Operation profitiert, kann auf diese Weise minimiert werden. Diese Tatsache könnte auch das gute postoperative Abschneiden der operierten Patienten in dieser Studie erklären.

Der Nachteil von höheren Grenzwerten für den LI ist, dass gegebenenfalls dadurch Patienten, die einen LI unter dem Grenzwert aufweisen, eine Operation vorenthalten werden könnte, obwohl sie vielleicht potentiell heilbar wären.

In der abschließenden Bewertung dieser Studie muss festgestellt werden, dass keines der untersuchten Kalkulationsmodelle einem der anderen Berechnungsmodelle bei der Bestimmung der korrekten Lokalisation der Aldosteron produzierenden Quelle überlegen ist. Allerdings konnten die Kalkulationsmodelle C und D im Vergleich zu den Modellen A und B sowohl in Bezug auf die Bildgebung als auch in dem einen Fall des korrekt diagnostizierten und operierten Patienten etwas überzeugendere Ergebnisse liefern.

Eine Grundvoraussetzung für die Anwendung der Kalkulationsmodelle C und D ist, dass die peripheren Blutproben für die Bestimmung der Aldosteron- und Cortisolwerte separat und parallel zur Kanülierung der Nebennierenvenen entnommen werden.

Auch wenn in dieser Studie nicht aufgezeigt werden konnte, dass die alternativen Berechnungsmodelle, welche die verschiedenen hormonellen Fraktionen der Nebenniere besser charakterisieren, den klassischen Kalkulationsmodellen wesentlich überlegen sind, so scheinen sie zumindest Vorteile aufzuweisen, wenn der Selektivitätsindex niedrig ist und stellen zumindest dann eine Alternative dar. Der Nachteil bei diesen Kalkulationsmodellen liegt darin, dass sie wesentlich komplexer und zeitaufwändiger sind. Dennoch wäre es von Interesse der Frage nachzugehen, ob es sich bei den gemachten Beobachtungen nur um Zufallserscheinungen handelt oder doch mehr Substanz dahinter verborgen ist. Um dies eindeutig beurteilen zu können, sind weitere Studien erforderlich.

4.1 Allgemeine Limitationen dieser Studie

Eine der Limitationen besteht darin, dass das Patientenkollektiv mit 70 Patienten für einen optimalen Erkenntnisgewinn eher als gering einzustufen ist und einer quantitativen Erweiterung bedürfte.

Als eine weitere Limitation kann der eher als restriktiv einzuordnende Grenzwert von ≥ 3,0 für den Lateralisationsindex angesehen werden. Dieser könnte zu einer engeren Auswahl von zu operierenden Patienten, bei denen eine positive Aussicht von der Operation zu profitieren bestand, geführt haben. Dies könnte letztendlich zu einer Bias bezüglich der Ergebnisse geführt haben.

Interessant wäre es zu erfahren, wie die einzelnen Kalkulationsmodelle in einer weiteren Studie abschneiden würden, bei der ein niedrigerer Grenzwert für den LI, beispielsweise ≥ 2,0, gewählt werden würde.

Da die Nebennierenvenenkatheteruntersuchung als sehr schwierig gilt und deren Erfolg unter anderem stark von der Expertise eines erfahrenen Radiologen abhängig ist, kann es hier zu leichten Divergenzen in den Ergebnissen gekommen sein, da die AVS-Untersuchungen von verschiedenen Radiologen durchgeführt wurden.

Eine weitere Limitation dieser Studie besteht darin, dass es nicht möglich war, Patienten mit der Diagnose einer bilateralen Nebennierenrindenhyperplasie in die histopathologische Analyse mit einzubeziehen, da diese Patienten in der Regel nicht operiert werden. Dieses könnte jedoch wesentlich zur adäquateren Etablierung von Sensitivitätsraten bezüglich der Erfolgsquote von AVS beitragen.

Ethische Grundsätze würden jedoch ein Studiendesign, bei dem Patienten mit BAH einer operativen Therapie zugeführt werden, verbieten. Aus diesem Grunde gilt diese Einschränkung nicht nur für diese Studie und die bereits durchgeführten Studien, sondern auch für zukünftige Studien.

5 Literaturverzeichnis

Auchus RJ, Wians FH Jr, Anderson ME, Dolmatch BL, Trimmer CK, Josephs SC, Chan D, Toomay S, Nwariaku FE. What we still do not know about adrenal vein sampling for primary aldosteronism. Horm Metab Res 2010; 42:411–415.

Aumüller G, Aust G, Doll A, Engele J, kirsch J, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schute E, Spanel-Borowski K, Wolff W, Wurzinger LJ, Zilch HG (2007). MLP Duale Reihe Anatomie, Thieme, Stuttgart.

Betz MJ, Degenhart C, Fischer E, Pallauf A, Brand V, Linsenmaier U, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Reincke M. Adrenal vein sampling using rapid cortisol assays in primary aldosteronism is useful in centers with low success rates. Eur J Endocrinol. 2011; 165:301–306.

Blondin D, Quack I, Haase M, Kücükköylü S, Willenberg HS. Indication and Technical Aspects of Adrenal Blood Sampling. Fortschr Röntgenstr 2015; 187:19-28.

Born-Frontsberg E, Quinkler M. Conn's syndrome. Internist (Berl) 2009; 50:17-26.

Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K, et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of (11) C-metomidate positron emission tomography (PET)-CT for lateralizing aldosterone secretion by Conn's adenomas. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97:100–109.

Conn JW, (1955) Presidental address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. J Lab Clin Med 45:3–17

Calhoun DA (2007) Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? Pro Hypertension 50:447–453

Connell JMC, Davies E. The new biology of aldosterone. J Endocrinol 2005; 186:1-20

Daunt N. Adrenal Vein Sampling: How to Make It Quick, Easy, and Successful. Radiographics 2005; 25:143-58.

Dekkers T, Deinum J, Schultzekool LJ, Blondin D, Vonend O, Hermus ARRM, Peitzsch M, Rump LC, Antoch G, Sweep FCGJ, Lenders JWM, Willenberg HS, Eisenhofer G. Plasma metanephrine for assessing the selectivity of adrenal venous sampling. Hypertension 2013; 62:1152–1157.

Dringenberg T, Schwitalla M, Haase M, Scherbaum W A, Willenberg H S. Control of CYP11B2/CYP11B1 expression ratio and consequences for the zonation of the adrenal cortex. Horm Metab Res 2013; 45:81-85

Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C, Corte´s P, Soto J, Gomez L, Pinto M, Huete A, Oestreicher E, Foradori A, Montero J. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:1863-7.

Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori VM; Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:3266–3281.

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

Fischer E, Beuschlein F, Reincke M. Diagnosis of endocrinological hypertension: when to screen, and by which method? Dtsch Med Wochenschr 2011; 136:537-40.

Gouli A, Kaltsas G, Tzonou A, Markou A, Androulakis II, Ragkou D, Vamvakidis K, Zografos G, Kontogeorgos G, Chrousos GP, Piaditis G. High prevalence of autonomous aldosterone secretion among patients with essential hypertension. Eur J Clin Invest 2011; 41:1227–1236.

Gross F, Renin and hypertension, physiological or pathological agents? Klin Wochenschr 1958; 36:693-706.

Guyten AC, Hall JE (2006). Textbook of Medical Physiology. Elsevier Saunders, Philadelphia, Pennsylvania

Hannemann A. The increased aldosteron-to-renin ratio in North and South Germany: Results from SHIP and KORA. Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: 148.

Harper R, Ferrett CG, McKnight JA, McIlrath EM, Russell CF, Sheridan B, et al. Accuracy of CT scanning and adrenal vein sampling in the pre-operative localization of aldosterone-secreting adrenal adenomas. QJM. 1999; 92:643-50.

Hennings J, Sundin A, Hägg A, Hellman P. 11C-metomidate positron emission tomography after dexamethasone suppression for detection of small adrenocortical adenomas in primary aldosteronism. Langenbecks Arch Surg 2010; 395:963–967.

Kahn SL, Angle JF. Adrenal Vein Sampling. Tech Vasc Interventional Rad 2010; 13:110-125.

Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L, van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Hermus AR, Deinum J. Systematic: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. Ann Intern Med 2009; 151:329-337.

Kline GA, Harvey A, Jones C, Hill MH, So B, Scott-Douglas N, Pasieka JL. Adrenal vein sampling may not be a gold-standard diagnostic test in primary aldosteronism: final diagnosis depends upon which interpretation rule is used. Int Urol Nephrol 2008; 40:1035-1043.

Magill SB, Raff H, Shaker JL, Brickner RC, Knechtges TE, Kehoe ME, et al. Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:1066-71.

Mathur A, Kemp CD, Dutta U, Baid S, Ayala A, Chang RE, Steinberg S, Papademetriou V, Lange E, Libutti SK, Pingpank JF, Alexander HR, Phan GQ, Hughes M, Linehan WM, Pinto PA, Stratakis CA, Kebebew E. Consequences of Adrenal Venous Sampling in Primary Hyperaldosteronism and Predictors of Unilateral Adrenal Disease. J Am Coll Surg 2010; 211:384-390.

Melby JC, Spark RF, Dale SL, Egdahl RH, Kahn PC. Diagnosis and localization of aldosterone-producing adenomas by adrenal-vein cateterization. N Engl J Med 1967; 277:1050–1056.

Milliez P, Girerd X, Plouin PF et al. (2005) Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. J Am Coll Cardiol 45:1243–1248.

Moll KJ, Moll M (2006). Anatomie; Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog. Elsevier, München

Monticone S, Satoh F, Viola A, Fischer E, Vonend O, Bernini G, Lucatello B, Quinkler M, Ronconi V, Morimoto R, Kudo M, Degenhart C, Gao X, Carrara D, Willenberg HS, Rossato D, Mengozzi G, Riester A, Paci E, Iwakura Y, Burrello J, Maccario M, Giacchetti G, Veglio F, Ito S, Reincke M, Mulatero P.J Clin Endocrinol Metab. 2014 99(11):4158-4166.

Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:1045-50.

Nawroth PP, Ziegler R (2001). Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel: 242 Tabellen. Springer, Berlin Heidelberg

Nishikawa T, Omura M, Satoh F, Shibata H, Takahashi K, Tamura N, Tanabe A; Task Force Committee on Primary Aldosteronism, The Japan Endocrine Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism–the Japan Endocrine Society 2009. Endocr J. 2011; 58:711–721.

Pappa T, Papanastasiou L, Kaltsas G, Markou A, Tsounas P, Androulakis I, Tsiavos V, Zografos G, Vamvakidis K, Samara C, Piaditis G. Pattern of adrenal hormonal secretion in patients with adrenal adenomas: the relevance of aldosterone in arterial hypertension. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97 (4):E537–E545.

Peitzsch M, Dekkers T, Haase M, Sweep F.C.G.J., Quack I, Antoch G, Siegert g, Lemders JWM, Deinum J, Willenberg HS, Eisenhofer G. An LC-MS/MS

method for steroid profiling during adrenal venous sampling for investigation of primary aldosteronism. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 2015; 145:75-84.

Porodko M, Auer J, Eber B. Conn's syndrome and atrial fibrillation. Lancet 2001; 357:1293– 4.

Quinkler M, Born-Frontsberg E, Fourkiotis V G. Comorbidities in primary aldosteronism. Horm Metab Res 2010; 42: 429-34.

Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JW, Naruse M, Plouin PF, Satoh F, Young WF Jr. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. Hypertension 2014; 63: 151–160.

Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, et al. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. Hypertension 1996; 27:1039–45.

Rossi GP, Sechi LA, Giacchetti G et al. (2008) Primary aldosteronism: cardiovascular, renal and metabolic implications. Trends Endocrinol Metab 19: 88–90.

Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M; PAPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. J Am Coll Cardiol. 2006; 48:2293-2300.

Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Montemurro D, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Semplicini A, Agabiti-Rosei E, Pessina AC, Mantero F; PAPY Study Investigators. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. J Hypertens 2007; 25:1433–1442.

Schiebler TH (2007). Anatomie: Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie; unter Berücksichtigung des Gegenstandskatalogs. Steinkopff Verlag, Heidelberg

Späth M, Korovkin S, Antke C, Anlauf M, Willenberg HS. Aldosterone and cortisol co-secreting adrenal tumours – the lost subtype of primary aldosteronism. Eur J Endocrinol 2011; 164: 447–455.

Stewart PM, Allolio B. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: time for a reality check. Clin Endocrinol 2010; 72:146–148.

Siegenthaler W, Amann-Vesti BR (2006). Klinische Pathophysiologie. 239 Tabellen. Thieme, Stuttgart [u.a.]

Silverthorn DU (2009). Physiologie, Pearson Studium, London

Thews G, Mutschler E, Vaupel P, Schaible HG (2007). Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart

Vonend O, Stegbauer J, Kokulinsky P, Adams S, Liermann D, Hahn K, Rump LC. Vergleich der Bildgebung und seitengetrennten Nebennierenvenenblutentnahme zur Differentialdiagnose bei primärem Hyperaldosteronismus. DMW 2007; 132: 2436-2441.

Willenberg HS, Schinner S, Ansurudeen I. New mechanisms to control aldosterone synthesis. Horm Metab Res 2008; 40: 435-41.

Willenberg HS, Gruber M, Eisenhofer G, Bornstein SR. Endokrine Hypertonie – Neuigkeiten und jüngste Entwicklungen. Dtsch Med Wochenschr 2012; 137:627-630.

Willenberg HS, Vonend O, Schott M, Gao X, Blondin D, Saleh A, Rump LC, Scherbaum WA. Comparison of the saline infusion test and the fludrocortisone suppression test in the diagnosis of primary aldosteronism. Horm Metab Res 2012; 44:527–532.

Williams JS, Williams GH. 50th anniversary of aldosterone. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:2364-2372.

Young W, Stanson A, Thompson G, Grant C, Farley D, van Heerden J. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. Surgery 2004; 136:1227-1235.

Zelinka T, Mašek M, Vlková, Kasalický M, Michalský D, Holaj R, Petrák O, Štrauch B, Rosa J, Dvořáková J, Widimský, Jr. J. Discrepant Results of Adrenal Venous Sampling in Seven Patients with Primary Aldosteronism Kidney Blood Press Res 2012; 35:205–210.

6 Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei Herrn Professor Dr. med. Holger Willenberg bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, über dieses hochinteressante Thema zu promovieren. Ganz besonders danke ich ihm für seine Geduld und die vielen wertvollen Ratschläge und Anregungen in jeder Phase dieses Projektes, die maßgeblich zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

7 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist.

(Vorname Name)